(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



: 120/f 2012/2010 (121/f 05/02 1/1) | 1/1/01/10/1/2010 (121/f 05/02 1/1) | 1/1/1/2010 (1/1/f 05/02 1/1/f 05/0

(43) 国際公開日 2003 年12 月18 日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 03/104229 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K 31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号:

PCT/JP03/07010

(22) 国際出願日:

2003 年6 月3 日 (03.06.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-166069 2002 年6 月6 日 (06.06.2002) JP 特願2002-209373 2002 年7 月18 日 (18.07.2002) JP 特願 2002-307750

2002年10月23日(23.10.2002) JF

(71) 出願人 *(*米国を除く全ての指定国について*)*: エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP], 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉川 誠二 (YOSHIKAWA,Seiji) [JP/JP]; 〒314-0112 茨城県 鹿島郡神栖町 知手中央 3-4-3 0 グラシアスメルシー 2 0 2 Ibaraki (JP). 江守 英太 (EMORI,Eita) [JP/JP]; 〒300-0061 茨城県 土浦市 並木 1-8-1 9 ドルチェ・アイ 2 0 2 Ibaraki (JP). 松浦 史義 (MAT-SUURA,Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代 3-2 5-2-2 0 5 Ibaraki (JP). リチャードクラーク (RICHARD,Clark) [GB/JP]; 〒300-0845 茨城県 土浦市 乙戸南 2-2 0-2 2 Ibaraki (JP). 生田 博憲 (IKUTA,Hironori) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城県 牛久市 栄町 2-3 5-1 2 Ibaraki (JP). 吉良 和信(KIRA,Kazunobu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば

市松代4-9-10 ライフスクエア手代木F-205 Ibaraki (JP). 安田 信之 (YASUDA,Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0065 茨城県 土浦市 大字常名 8 2 0-1 Ibaraki (JP). 長倉廷 (NAGAKURA,Tadashi) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県 牛久市 牛久市田宮2丁目39番1号 エステスクエア3-406 Ibaraki (JP). 山崎一斗 (YAMAZAKI,Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県 つくば市 吾妻3丁目19-1 パークヒル吾妻3-304 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 清水 初志 , 外(SHIMIZU,Hatsushi et al.); 〒 300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1 – 1 – 1 関鉄つくばビル 6 階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

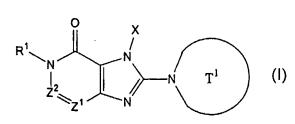
添付公開書類:

国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規縮合イミダゾール誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) [wherein T^1 means an optionally substituted, monocyclic or bicyclic, 4- to 12-membered, heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring; X means optionally substituted C_{1-6} alkyl, etc.; Z^1 and Z^2 each independently means nitrogen or a group represented by the formula -CR²-; and R^1 and R^2 each independently means hydrogen, optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted

C₁₋₆ alkoxy, etc.], a salt of the compound, or a hydrate of either. These are novel compounds having excellent DPPIV inhibitory activity.

明細書

新規縮合イミダゾール誘導体

5 技術分野

本発明は、DPPIV阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体および その用途に関する。

背景技術

10 ジペプチジルペプチダーゼ I V (Dipeptidyl peptidase-IV: DPPIV) は、ポリペプチド鎖の遊離N末端から-X-Pro(Xはいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン(GLP-1; Glucagon-Like Peptide-1 and 15 GIP; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)は、DPPIVによって、速やかに分解、不活性化される。このDPPIVによる分解を抑制することで、インクレチン(GLP-1及びGIP)による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている(非特許文献1参照)。また、GLP-1 が食欲、摂食量抑制効果への関与、またGLP-1の膵β細胞の分化、増殖促進作

これらのことよりDPPIV阻害剤が、肥満、糖尿病などのGLP-1、GI Pが関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼ I Vの関連性が報告 25 されており、これらのことからもDPP I V阻害剤がそれらの治療剤となりうることが期待できる。

用にもとづく β 細胞保護作用も明らかにされている。

[非特許文献8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献9]

Br J Cancer 1999 Mar; 79 (7-8):1042-8,

5 [非特許文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

[特許文献1]

国際公開第00/56296号パンフレット

[特許文献2]

10 米国特許第2002/0161001号公開公報

[特許文献3]

国際公開第03/004496号パンフレット

[特許文献4]

米国特許第2002/0198205号公開公報

15 上記のごとく、医薬として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物の提供が 切望されている。しかしながら、優れたDPPIV阻害作用を示し、かつ、医薬 としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。す なわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物を提供することにある。

20

発明の開示

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体 またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導 体を合成することに成功し、これらの化合物が優れたDPPIV阻害作用を有す

25 ることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む。

〔1〕 一般式:

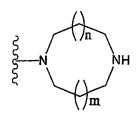
れる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 Z^2 が式 $-CR^2$ =である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって $5\sim7$ 員環を形成しても良い。

ただし、 $(\mathbb{I}R^1)$ が水素原子であり \mathbb{Z}^1 が窒素原子であり、かつ \mathbb{Z}^2 が $-\mathbb{C}H$ =で ある場合、 \mathbb{Z}^1 が窒素原子であり、かつ \mathbb{Z}^2 が $-\mathbb{C}$ ($\mathbb{O}H$)=である場合を除く。 <置換基 \mathbb{B} 群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、

- $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2$ $-NR^{B1}$ $-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}$ $-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}$ $-R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は4~8 員へテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}$ $-R^{B5}$ および
- 15 式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^B$ 6-を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物も
 - 〔2〕 T¹が置換基を有していてもよい式

しくはその塩またはそれらの水和物。



もよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である[1]~[5]のいずれか 1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [8] 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を 2位に有していてもよいフェニル基である [6] または [7] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [9] Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、 ベンジル基または2-クロロフェニル基である[1]~[5]のいずれか1つに) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

 - [11] Z^1 および Z^2 のいずれか一方のみが窒素原子である[1] \sim [10] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- - [13] Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 $-CR^2 = ($ 式中、 R^2 は請求項1記載 OR^2 と同意義である。)で表わされる基である [1] \sim [10] のいずれか1つ に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 〔14〕 R^1 が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ (式中、 A^{10} は、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する;

A¹¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する;

25 A^{12} は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していても

意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- [16] 置換基C群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である [14] または [15] に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 5 〔17〕 R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジンー2-イル基である、 $[1]\sim[13]$ のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- $\begin{bmatrix} 18 \end{bmatrix}$ R¹が、メチル基または 2-シアノベンジル基である、 $\begin{bmatrix} 1 \end{bmatrix} \sim \begin{bmatrix} 13 \end{bmatrix}$ **10** のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 〔19〕 R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21}-A^{22}$ (式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する; A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、
- 15 シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員 ヘテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基で
- 20 ある〔1〕~〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ー NR D1 ー R D2 (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は $4\sim$

の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基)で表わされる基である $[1] \sim [18]$ のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 <置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1ーイルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意 味する。

[22] R²が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

$$A^{28}$$
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{27}
 A^{28}
 A^{27}
 A^{27}
 A^{28}

(式中、A²⁷は酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味する;

- 15 A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である、 $[1]\sim[18]$ のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [23] R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である[1] \sim [18] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - [24] 前記一般式 (I) 記載の化合物が、

- [31] $[1] \sim [24]$ 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害が有効な疾患の治療または予防方法。
- [32] 薬剤の製造のための、[1] \sim [24] 記載の化合物もしくはその塩ま たはそれらの水和物の使用。
 - [33] ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、 $[1] \sim [24]$ 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

10 [34] 一般式

$$R^1$$
 Z^2
 Z^1
 N
 X^0
 X^0
 X^0

〔式中、T°は前記〔1〕中のT¹で表わされる基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリジニウム基、

式

15

$$H_{2}N$$
 $H_{2}N$
 $H_{2}N$
 $H_{2}N$
 $H_{2}N$
 $H_{2}N$

で表わされる基、置換基を有していてもよい式

一般式

$$R^1$$
 N
 N
 N
 N
 N
 T^1

〔式中、 R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 は、前記〔1〕中の R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそ れらの水和物。

〔37〕一般式

〔式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である;

 R^{p5} は、t-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$ 10 を意味する;

 T^{10} は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[38] 一般式

$$R^1$$
 N
 N
 T^{11}

15 〔式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である;T¹¹は、ハロゲン原子または式

シカルボニル基またはホルミル基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[41] 一般式

5 〔式中、XおよびR¹は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である;T²²は、ハロゲン原子を意味する;

 T^{13} は、t ーブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。 [42] 一般式

$$R^1$$
 Z^2
 Z^1
 N
 N
 T^1
 (I)

10

〔式中、 T^1 は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である $6\sim12$ 員複素環を意味する;

Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する;

また、XはT¹中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

 Z^{1} および Z^{2} はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^{2}$ =で表わされる基を意味する;

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

15 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本明細書における「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数 $1\sim6$ 個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1 個除いて誘導される一価の基である、炭素数 $1\sim6$ 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、

- 20 エチル基、1ープロピル基、2ープロピル基、2ーメチルー1ープロピル基、2ーメチルー2ープロピル基、1ーブチル基、2ーブチル基、1ーペンチル基、2ーペンチル基、3ーペンチル基、2ーペンチル基、3ーメチルー1ーブチル基、3ーメチルー1ーブチル基、2ーメチルー2ーブチル基、2,2ージメチルー1ープロピル基、1ーヘキシル基、2ーヘキシル基、3ーヘキシル基、
- 25 2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー2-ペンチル基、3-メチルー2-ペンチル基、4-

キシ基、1ープロピルオキシ基、2ープロピルオキシ基、2ーメチルー1ープロピルオキシ基、2ーメチルー2ープロピルオキシ基、1ーブチルオキシ基、2ーブチルオキシ基、1ーペンチルオキシ基、3ーペンチルオキシ基、3ーペンチルオキシ基、3ーメチルー1ーブチルオキシ基、

- 5 2ーメチルー2ーブチルオキシ基、3ーメチルー2ーブチルオキシ基、2,2ージメチルー1ープロピルオキシ基、1ーヘキシルオキシ基、2ーヘキシルオキシ基、3ーヘキシルオキシ基、2ーメチルー1ーペンチルオキシ基、3ーメチルー1ーペンチルオキシ基、4ーメチルー2ーペンチルオキシ基、3ーメチルー2ーペンチルオキシ基、3ーメチルー2ーペンチルオキシ基、4ーメチルー2ーペンチルオキシ基、4ーメチルー2ーペンチルオキシー
- 10 チルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。
- 15 本明細書における「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-7} アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 C_{1-6} 20 アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-7} アルキルカルボニル基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メ 25 チルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。

本明細書における「5~10員へテロアリール基」とは、前記「5~10員へテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「4~8員へテロ環」とは、

- 5 ①環を構成する原子の数が4ないし8であり、
 - ②環を構成する原子中に1~2個のヘテロ原子を含有し、
 - ③環中に二重結合を1~2個含んでいてもよく、
 - ④環中にカルボニル基を1~3個含んでいてもよい、
 - ⑤単環式である非芳香族性の環を意味する。
- 10 4~8員へテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、

$$\begin{array}{c|c}
O & H \\
N & \\
\hline
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
T^{3x} & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
S & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
T^{3x} & \\
\end{array}$$

15 (式中、sは1~3の整数を意味し、T³*はメチレン基、酸素原子または式ーN T⁴*ー (式中、T⁴*は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。)で表わされる環などをあげることができる。当該「4~8員 ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフランー2ーオン環、

20 チアゾリジン環を意味する。

本明細書における「4~8員へテロ環式基」とは、前記「4~8員へテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4~8員へテロ環式基」において好ましくは、ピペリジンー

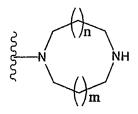
それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基(下記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味する。 $R^{31}\sim R^{44}$ におけるいずれか2つは一緒になって C_{1-6} アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

5 本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

<置換基S群>

- 10 (1) ハロゲン原子、
 - (2) 水酸基、
 - (3)メルカプト基、
 - (4) ニトロ基、
 - (5) シアノ基、
- 15 (6) ホルミル基、
 - (7) カルボキシル基、
 - (8) トリフルオロメチル基、
 - (9) トリフルオロメトキシ基、
 - (10) アミノ基
- 20 (11) オキソ基
 - (12) イミノ基および
 - (13)式 $-T^{1*}-T^{2*}$ (式中、 T^{1*} は単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、式-CO-、式-S-、式-S (O) -、式-S (O) $_2-$ 、式-O-CO-、式-CO-O-、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-NR^T-$
- 25 SO_2-NR^T- 、式 $-NR^T-SO_2-$ 、式 $-NH-CO-NR^T-$ または式 $-NH-CS-NR^T-$ で表わされる基を意味する:

(13) C_{1-6} アルコキシ基からなる群をあげることができる。 本明細書における「置換基を有していてもよい式



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」 5 とは、式

(式中、 $R^{31}\sim R^{44}$ は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基(上記記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味し、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基を意味する。 10 このうちm=n=0である基が好ましい。より好ましくは、式

(式中、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} のうち少なくとも3個は水素原子である。)、さらに好ましくは、式

(式中、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} のうち少なくとも3個は水素原子である。)、好ましくは、式

で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式

で表わされる基を意味し、好ましくは、

で表される基を意味する。

5 本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジンー1ーイル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼチジンー1ーイル 基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジンー1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピロリジン-1-イル 10 基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、 15 置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を 意味する。

本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基

15

本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式 $-CONH_2$ を1 個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基または4-カルバモイルフェノキシ基を意味する。

本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無 10 機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'ージベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

本発明は下記一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水 25 和物である。

れる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 Z^2 が式 $-CR^2$ = である場合、 R^1 および R^2 が 一緒になって $5\sim7$ 員環を形成しても良い。

ただし、 \mathbb{O} R¹が水素原子であり \mathbb{Z} 1が窒素原子であり、かつ \mathbb{Z} 2が \mathbb{Z} 6 ある場合、 \mathbb{O} Z¹が窒素原子であり、かつ \mathbb{Z} 2が \mathbb{Z} 2が \mathbb{Z} 0 とここのは、これを表現の表現のである場合を除く。 く置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、

- 10 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_{2}$ $-NR^{B1}$ $-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}$ $-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}$ $-R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は4~8員へテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}$ $-R^{B5}$ および
- 式ー CH_2 - $CO-R^{B4}-R^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式ー NR^B 6-を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim1$ 0員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物も

このような一般式(I)で表される化合物のうち、好ましい化合物としては、 たとえば、下記の化合物が挙げられる。

(1) Z¹およびZ²のいずれか一方のみが窒素原子である化合物。

しくはその塩またはそれらの水和物。

25 (2) Z^1 が窒素原子であり、 Z^2 が式 $-CR^2 = (式中、<math>R^2$ は前記 R^2 と同意義である。)で表わされる基である化合物。

エニル基を意味する。)で表わされる基である化合物。

- (9) Xが式 $-X^{11}-X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する; X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である化合物。
- 5 (10)前記式 $-X^{11}-X^{12}$ で表されるXにおいて、置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である化合物。
- 10 (11) Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、 ベンジル基または2-クロロフェニル基である化合物。
 - (12) Xが2-ブチン-1-イル基である化合物。
- $(1\ 3)\ R^1$ が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ で表わされる基である化合物。該式中、 A^{10} は、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していても よい C_{1-6} アルキレン基を意味する;

A¹¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する;

 A^{12} は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基

20 を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル 25 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ー $NR^{C1}-R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6}

該式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する; A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。

10 <置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ーNR D1 -R D2 (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は4~8 員へテロ環式基を意味する。)で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}$ -を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

(19) R^2 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニ 20 ル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基または式 $-A^{23}$ - A^{24} (式中、 A^{23} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3}$ -を意味する; A^{24} および R^{A3} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1 群から選ばれる1 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1 群から選ばれる1 個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基D1 群から選ばれる1 個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基D1 群から選ばれる1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基D1

10

15

$$A^{28} \longrightarrow A^{27} \nearrow A^{28} \longrightarrow A^{27} \nearrow A^{28} \longrightarrow A^{27} \nearrow A^{28} \longrightarrow A^{28} \longrightarrow A^{28} \longrightarrow A^{28} \longrightarrow A^{27} \nearrow A^{28} \longrightarrow A$$

(式中、A²⁷は酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味する;

 A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である化合物。

5 (22) R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である化合物。

このうち、 Z^1 および Z^2 に関しては、(1) ~ (3) の順で、(3) がより好ましい。 T^1 に関しては、(4) ~ (7) の順で、(7) がより好ましい。Xに関しては、(8) ~ (12) の順で、(12) がより好ましい。 R^1 に関しては (13) ~ (17) の順で、(17) がより好ましい。 R^2 に関しては (18) ~ (22) の順で、(22) がより好ましい。

さらに、前記一般式 (I) で表される化合物において、(1) ~ (3)、(4) ~ (7)、(8) ~ (12)、(13) ~ (17)、(18) ~ (22) からなる群から 2~5の態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を挙げることができる。

より具体的な組み合わせとして、好ましくは、たとえば下記の組み合わせの化 合物を挙げることができる。

- (i) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (1)、(4)、(8)、(13)、(18) である化合物。
- 20 (ii)前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(19) である化合物。

5

10

 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

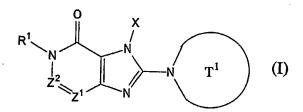
(xiv) 前記一般式(I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(3)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。

(xv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。 (xvi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。

(xvii) 前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(3)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

これらのうち、(ii) ~ (ix) については、(ii) ~ (ix) の順でより好ましい。 15 また、(x) ~ (xvii) については、(x) ~ (xvii) の順でより好ましい。

以下、一般式(I)で表される具体的な化合物について、下記表に挙げることができるが、本発明は、以下に列記された化合物に限定されるものではない。



表中の略号は下記を意味する。

P1:ピペラジン-1-イル基、P2:3-アミノーピペリジン-1-イル基、2Btyn:2-ブチン-1-イル基、3Me2Bten:3-メチル-2-ブテン-1-イル基、Me:メチル基、Et:エチル基、2-CNBen:2-シアノベンジル基、6F2CNBen:6-フルオロ-2-シアノベンジル基、Phenethyl:2-フェニル

	24	N	-cr2=	P 3	l 2Btyn	6F2CNBen	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	25	N	-CR2=	P 1	2Btyn	Phenethyl	-H
	26	N	-CR2=	P 1	2Btyn	Phenethyl	· -CŃ
	27	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-ОМе
5	28	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	29	N	-cr2=	P 1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	30	N	-CR2=	P 1	2Btyn	Phenethyl	$-\text{O-1-cC}_{8}\text{H}_{4}\text{-1-CO}_{2}\text{Et}$
	31	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
	32	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	カルバ・モイルフェニルオキシ基
10	33	N	-cr2 =	P 1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	34	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	35	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-ОМе
	36	N	-cr2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
15	37	N	-CR2=	P 1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	38	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	$\text{-O-1-cC}_{3}\text{H}_{4}\text{-1-CO}_{2}\text{Et}$
	39	N	-CR2=	P 1	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
	40	N	-CR2=	P 1	2Btyn	2Ph2OxEt	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	41	N	-cr2=	P2	2Btyn	$-CH_3$	-H
	42	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN
20	43	N	-CR2=	P2	2Btyn	$-CH_3$	-OMe
	44	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	45	N	-CR2=	P2	2Btyn	$-CH_3$	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	46	N	-cr2=	P2 _	2Btyn	-CH ₃	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et
	47	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
25	48	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	49	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H

	76	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	77	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-O-CH_2-CO_2Et$
٠	78	N	-CR2 =	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$\hbox{-O-1-cC}_3\mathrm{H}_4\hbox{-1-CO}_2\mathrm{Et}$
	79	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-S-CH_2-CO_2Me$
5	. 80	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	81	-CR2=	= N	, P1	2Btyn	-CH ₃	-H
	82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN
	83	-CR2=	· N	P1	2Btyn	-CH ₃	-OMe
	84	-CR2=	· N	P 1	2Btyn	$-CH_3$	$-CONH_2$
10	85	-CR2=	N	P1	2Btyn	$-CH_3$	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	カルハ゜モイルフェニルオキシ基
	87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-Н
·	88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
15	89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	$-CONH_2$
	91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	$\hbox{-O-CH$_2-CO$_2Et}$
	92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
20	95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	96	-CR2=	N .	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CONH ₂
	97	-CR2=	N .	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	98	-CR2=	N	P1 .	2Btyn	6F2CNBen	カルバ・モイルフェニルオキシ基
	99	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
25	100	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	101	-CR2=	N	P 1	2Btyn	Phenethyl	-ОМе

	128	-CR2=	= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	129	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
,	130	-CR2=	- N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	131	-CR2=	· N	P 2	2Btyn	Phenethyl	-ОМе
5	132	-CR2=	· N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CONH ₂
	133	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	$\hbox{-O-CH}_2\hbox{-CO}_2\hbox{Et}$
	134	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
÷	135	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	136	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
10	137	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-ОМе
	138	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-CONH_2$
	139	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-\mathrm{O\text{-}CH_2\text{-}CO_2Et}$
	140	-CR2=	N	P 2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	141	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-H
15	142	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-CN
	143	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-\mathrm{CH}_3$	-ОМе
	144	-CR2=	N	- P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-CONH ₂
	145	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	146	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
20	147	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	148	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	149	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe
	150	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	$-CONH_2$
	151	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
25	152	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	153	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H

	180) -CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	181	l -CH=	-CR2=	P 1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CO ₂ Me
	183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
5	184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me
	186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	$-CH_3$	-H
	187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-CN
	188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	$-CH_3$	-CO ₂ Me
10	189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	$-CO_2Me$
	192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	- H
	193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
15	194	-CH=	-CR2=	P 1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO ₂ Me
	195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	197	-CH=	-CR2=	P 1	3Me2Bten	Phenethyl	-CO ₂ Me
	198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
20	199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
	200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me
	201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	(- H
	202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN
	203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CO ₂ Me
25	204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN

7、8、10、13、16、41、42、44、50、53、81、85、86、87、111、141、183 の化合物が挙げられ、さらに好ましくは例示化合物番号2、4、8、10、81、87、111 の化合物が挙げられる。

5

 A^{2COOR} はエステル基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

 A^{2COOH} はカルボン酸を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

 A^{2NO2} はニトロ基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、

10 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

 A^{2NH2} はアミノ基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

 $A^{2\text{CN}}$ はニトリル基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

 A^{CONH2} はカルボン酸アミド基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim 10$ 員へテロアリール基、 $4\sim 8$ 員へテロ環式基、 $5\sim 10$ 員へテロアリールC 1-6アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

25 Mは、-MgCl、-MgBr、-Sn (R^z) $_3$ (式中、 R^z は前記定義と同意義を意味する。) などを意味する。

[工程A1]

5

化合物 (1 a) [CAS No. 56160-64-6]に、-NH-の保護試薬を反応させ、化合物 (2 a) を得る工程である。反応条件は、用いる-NH-の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条10 件下で行うことができる。

-NH-の保護試薬としては、一般的に-NH-の保護基の導入に用いられる

リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化 リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルア ミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、

5 塩基は1~2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

10 反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素 雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物 (3 a) から化合物 (4 a) を得ることができる。

反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチル 15 ピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は $0.5\sim50$ 質量%用いることが好ましい。水素気圧は $1\sim5$ 気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

20 [工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4 a - 2) としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、 ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1 25 ープロモー3ーメチルー2ーブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギ ルブロミド、1ーブロモー2ーブチン等のアルキニルハライドを用いることがで を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

5 ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、Nークロロこはく酸イミド、Nープロモこはく酸イミド、Nーヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1~4当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、1, 4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0 \mathbb{C} から1 5 0 \mathbb{C} 0 \mathbb

[工程A6]

10

化合物 (6 a) に化合物 (7 a) を反応させて、化合物 (8 a) を得る工程である。この場合、化合物 (7 a) は $1\sim4$ 当量用いることが好ましい。

反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4ージオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8ージアザビシクロできる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8ージアザビシクロである。4, 0]ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1~4当量用いることが好ましい。

[工程A7]

25

化合物(8 a)の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物(9 a)を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えばR P 2 がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノー

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

化合物(11a-2)としては、A²-OHで表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、A²(R^A)NH等で表わされるアミン化合物、A²-S Hで表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1~10倍当量または重量比で5~100倍用いることが好ましい。 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

10 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で 反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化 リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルア 15 ミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いること ができる。この場合、塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃ から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(1 20 2a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いるこ とが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメ チルピロリドン、1,4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、 メタノール、エタノール等を用いることができる。

25 金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラ

ある。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解 してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うこと ができる。

反応溶媒としては、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、1, 4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で 反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。 反応において過酸化水素水 (好ましくは30%過酸化水素水)を加えて行うことができる。

反応温度は、0 $^{\circ}$ から150 $^{\circ}$ の温度で作用させて反応を行うことができる。 [工程A13]

化合物 (16a) のR^{p3}を脱保護して、化合物 (17a) を得る工程である。 化合物 (16a) として、化合物 (11a)、(12a)、(14a)、(15a) な どを用いることができる。

R^{p3}の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、-般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

例えばR p 3 が t ーブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。

20

[工程A17]

化合物(23a) [CAS No. 1076-22-8] と化合物 (4a-2) を 置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

5 製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0 \mathbb{C} から 150 \mathbb{C} の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、

15 アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

[工程A20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程 である

製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

20 製造方法B

[工程B4]

化合物 (5 b) と化合物 (5 b - 2) を反応させ、化合物 (6 b) を得る工程である。製造方法Aの [工程A2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程B5]

5 化合物 (6 b) の R ^{p 3} を 脱保護して、 化合物 (7 b) を 得る工程である。 製造 方法Aの [工程A 1 3] と 同様の条件で 反応を 行うことができる。

製造方法B-2

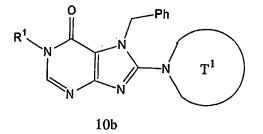
上記製造方法Aの [工程A6] において、化合物 (7a) のかわりに、H-T ^{1a}で表わされる化合物 (8b) を、[工程A6] と同様の条件下で反応させ、さ 5に上記 [工程A7] ~ [工程A13] を適宜用いることにより、式

$$R^1$$
 N
 N
 N
 T^1
 $9b$

で表わされる化合物 (9 b) を得ることができる。

また、上記製造方法Bの [工程B3] において、化合物 (3b) のかわりに、H $-T^{1a}$ で表わされる化合物 (8b) を、[工程B3] と同様の条件下で反応させ、

15 さらに上記 [工程 B 4] ~ [工程 B 6] を適宜用いることにより、式



で表わされる化合物(10b)を得ることができる。化合物(8b)として好ましくは、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげる

140

c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C5]

化合物(4c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(7c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C6]

化合物 (7 c) のチオアミド化反応により、化合物 (8 c) を得る工程である。 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, Nージメチルホルムアミド、 Nーメチルピロリドン、1, 4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシ エタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は2~10当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, Nージイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。 反応温度は0℃から150℃で反15 応を行うことができる。

[工程C7]

化合物(8 c)のメチル化試薬を反応させ、化合物(9 c)を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜燐酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は1.0~1.5当量用いることが好ましい。

メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0 \mathbb{C} から 5 0 \mathbb{C} の温度で反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜燐酸トリメチルを用いる場合、 25 炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, Nージイソプロピルエチルアミン等の塩 基の存在下反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。この場合、塩基は せるか、または、メタノール、エタノール、2ーメチルー2ープロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1~5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2~3当量用いることが好ましい。

5 [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5~20当量用いることが好ましい。

[工程C11]

化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2~10当量用いることが好ましい。反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1ーメチルー2ーピロリドン、1,4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混合し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

[工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラジンは2~10当量用いることが好ましい。

[工程C13]

テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、-78 \mathbb{C} から 35 \mathbb{C} で反応を行い、化合物(20c)を得ることができる。

または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19c)とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と-78℃から20℃の温度で反応を 5 行う。次いで-78℃から35℃の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を 作用させ、化合物(20c)を得ることができる。反応溶媒として1,4-ジオ キサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

[工程C18]

化合物(20c)のチオアミド化反応により、化合物(21c)を得る工程で 10 ある。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C19]

化合物(2.1c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(2.2c)を 得る工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。 塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。 シリル化剤としては t-ブチルジメチルクロロシラン、t-ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1. 0~1. 5 当量、シリル化剤は1.

20 0~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から80℃で反応を行う ことができる。

[工程C20]

化合物(22c)のメチル化により、化合物(23c)を得る工程である。 製造方法Co[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

25 [工程C21]

化合物(23c)を加水分解することにより、化合物(24c)を得る工程で

[工程D1]

化合物(1 d)と化合物(1 d - 2)を反応させることにより、化合物(2 d)を得る工程である。

- 10 とができる。化合物(1 d-2)は $1\sim1$. 5当量用いることが好ましい。 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、<math>N-メチルピロリドン、 テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロ

5~10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で 反応を行うことができる。

[工程D5]

化合物(5 d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6 d) 5 を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1~20倍の量、カルボン酸無水物は3~10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる

10 [工程D6]

化合物(6 d)の1位のNH基を保護し、化合物(7 d)を得る工程である。 保護剤としてはN,Nージメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、 二炭酸ジー t ーブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は 1~1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、ク 15 ロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,Nージメチルホルムアミド、テトラヒ ドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4ージメチルア ミノピリジン、1,8ージアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチル アミン、N,Nージイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は 通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジー t ーブチルの場合 20 0.005~0.1当量の4ージメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。 反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

[工程D7]

化合物 (7 d) のクロル化により、化合物 (8 d) を得る工程である。 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。

25 化合物(7 d)を-100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル 化試薬を作用させ、化合物(8 d)を得ることができる。またクロル化試薬の存 護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 R^{p3} が t-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、

5 0℃から80℃の温度で、二炭酸ジー tーブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

[工程D12]

化合物 (13d) と化合物 (13d-2) を反応させることにより、化合物 (14d) を得る工程である。製造方法Dの[工程D1] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D13]

10

化合物(14d)の R^3 を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。 製造方法Aの[工程<math>A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。

[工程D14]

15

化合物(8 d)を脱保護して、化合物(15 d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行う ことができる。例えば t ーブトキシカルボニル基の場合は、チトラヒドロフラン、

20 N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの 混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃ 上記製造方法Dの [工程D8] において、化合物 (9 d) のかわりに、H-T ¹ で表わされる化合物 (8 b) を、[工程D8] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程D9] ~ [工程D13] を適宜用いることにより、式

5 で表わされる化合物(1 e)を得ることができる。

製造方法F

[工程F1]

化合物(1 f)のエステル基を加水分解して、化合物(2 f)を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 f] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程F2]

化合物(2 f)のR P 3 を脱保護して、化合物(3 f)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 1 3]と同様の条件で反応を行うことができる。 製造方法G

[工程H1]

化合物 (1 h) のニトリル基を加水分解して、化合物 (2 h) を得る工程である。

5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。 化合物 (1h) を-20℃から50℃の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応 させ、化合物 (2h) を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノ ール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができ る。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用 いることができる。

[工程H2]

化合物 (2 h) のR ³ を脱保護して、化合物 (3 h) を得る工程である。製造 方法Aの [工程A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 I

[工程 [2]

化合物(2 i)を酸化して化合物(3 i)を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、20%5 から100%までの温度で、二酸化マンガンを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20%から100%までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50%から50%の温度で、デスーマーチン パーヨーディナン (Dess—Martin periodinane)を用いることができる。

10 [工程 [3]

化合物(3i)にヒドラジンを反応させ、化合物(4i)を得る工程である。 製造方法Cの[工程C12]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 [4]

化合物(4 i) と化合物(5 i) を置換反応させることにより、化合物(6 i) 15 を得る工程である。製造方法[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 [5]

化合物(6 i)のR p 3 を脱保護して、化合物(7 i)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

20 [工程 [6]

式中の化合物(7 i)の R^1 がHの場合、化合物(4 i)の R^3 を脱保護して、化合物(7 i)を得る工程である。製造方法Aの [工程A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ⅰ

る工程である。

シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程 J 2]

5

化合物(2j)のニトリル基を加水分解して、化合物(3j)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程]3]

10 化合物(3j)の水酸基を酸化して、化合物(4j)を得る工程である。製造 方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 4]

化合物(4j)に化合物(5j)を反応させ、化合物(6j)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。

15 [工程] 5]

化合物(6 j)の R^{p3} を脱保護して、化合物(7 j)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程] 6]

化合物 (6 j) のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物 (8 j) 20 を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0℃から100℃で反応を行うことができる。

25 [工程 J 7]

化合物(8j)のR¹³を脱保護して、化合物(9j)を得る工程である。製造

11k

[工程K1]

12k

[工程K7]

化合物(11k)のR^{p3}を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。 製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。 製造方法L

[工程L1]

5

化合物 (11) と化合物 (21) を酸化剤の存在下で反応させ、化合物 (31) を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄 (I I I) 等の塩を用いることができる。溶媒として 10 は、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は20℃か ら100℃で反応を行うことができる。

こうした反応条件が $N-R^{p3}$ の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により 再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3が t-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N15 -ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノ

[工程M2]

化合物 (3 m) と化合物 (4 m) を反応させ、化合物 (5 m) を得る工程である。製造方法Aの [工程A4] と同様の条件で反応を行うことができる。 [工程M3]

5 化合物 (5 m) の R p 3 を 脱保護 して、 化合物 (6 m) を 得る 工程 である。 製造 方法 A の [工程 A 1 3] と 同様 の 条件 で 反応 を 行うことが できる。 製造 方法 N

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。 [工程N2]

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程N3]

10 化合物 (3n) に炭酸N, N' ージスクシンイミジルを反応させることにより、化合物 (4n) を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。 反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

[工程N4]

15 化合物 (4 n) と化合物 (5 n) を反応させ、化合物 (6 n) を得る工程である。製造方法Aの [工程A4] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N5]

化合物(6 n)のアリル基を脱離させて化合物(7 n)を得る工程である。

[工程N6]

化合物 (7 n) をクロル化して、化合物 (8 n) を得る工程である。

25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、

[工程01]

化合物(1 o)の水酸基を酸化して、化合物(2 o)を得る工程である。製造 方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

5 [工程O2]

化合物 (2 o) とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物 (3 o) を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる

製造方法P

[工程P1]

化合物(1p)を保護して、化合物(2p)を得る工程である。

- 5 NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、R ^{p3}が t ー ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N ー ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4 ー アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N ー ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃
- 10 の温度で、二炭酸ジー tーブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる [工程 P 2]

化合物(2p) と化合物(3p) を反応させ、化合物(4p) を得る工程である。製造方法Aの[工程A2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程P3]

15 化合物(4p)のRp³を脱保護して、化合物(5p)を得る工程である。製造

Oの [工程O7] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程Q7]

化合物(8 q)のR p 3 を脱保護して、化合物(9 q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 1 3]と同様の条件で反応を行うことができる。

5 [工程Q8]

化合物(7 q)をアンモニアと反応させ、化合物(1 0 q)を得る工程である。 反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反 応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程Q9]

10 化合物 (10 q) の R P 3 を 脱保護して、化合物 (11 q) を 得る 工程である。 製造方法 A の [工程 A 13] と 同様の 条件で 反応を 行うことができる。

下記の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物 (I) の合成中間体として、極めて有用である。

下記一般式

15

[式中、R¹は、前記[1]中の定義と同意義である;

 R^{p5} は、t-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$ を意味する;

 T^{10} は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくは 20 その塩またはそれらの水和物。

下記一般式

T¹¹は、ハロゲン原子または式

で表わされる基を意味する。T¹³は、tーブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

下記一般式

15

〔式中、Xおよび R^1 は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である; T^{22} は、ハロゲン原子を意味する;

10 T¹³は、tーブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または化合物(I)の水和物と

エチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子;エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール;グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール;グルコース、ショ糖などの糖;無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒ

10 トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチ

15 ルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差

- 支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、
- 25 化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級

[製造例]

製造例1. 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7- 2-

5 <u>a) 5-メチルー4-オキソー4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダ</u> ジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル

5-メチルー3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー4-オン 1. 0 g、4-ジメチルアミノピリジン1 6 m g、二炭酸ジー t-ブチル1. 6 g、テトラヒドロフラン5 m 1 の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ

10 ー t ーブチル300 m g のテトラヒドロフラン0.5 m l 溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t ーブチルメチルエーテル5 m l を加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物1.63 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

 δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

15 b) 2-クロロー5-メチルー1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリ ダジン-4-オン

0℃で窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル1.68gおよびヘキサクロロエタン4.15gのテトラヒドロフラン300ml溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド8.4ml(1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2Nアンモニア水を加え、3時間攪拌した後、反応液を50mlまで濃縮し、tーブチルメチルエーテル20mlで洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水10mlとtーブチルメチルエーテルイのmlで順次洗浄し、標記化合物1.03gを得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d6)

 δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

916gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)
- 製造例2. 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
 a)7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン
- 3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100g、N, N 10 -ジメチルホルムアミド1000mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチン55.3ml、無水炭酸カリウム84.9gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に1000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を112g 得た。
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d6)
 - δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br. s, 1H)
 - b) 7-(2-ブチニル) -8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン -2, 6-ジオン
- 20 7-(2-ブチニル) -3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン112gをN, N-ジメチルホルムアミド2200m1に溶解し、N-クロロコハク酸イミド75.3gを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に2200m1の水を加え、室温で1.5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を117g得た。
- 25 ¹H-NMR (DMSO-d6)
 - δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br.s,

[実施例]

5 a) 2,2ージメチルプロピオン酸 [7ーベンジル-2,6ージオキソ-1,2,6,7ーテトラヒドロプリン-3ーイル]メチルエステル

7-ベンジルキサンチン8.66gをN,N-ジメチルホルムアミド300m 1に溶解し、水素化ナトリウム1.57g、クロロメチルピバレート7.7ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で 10 洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル1: 1溶出分画より、標記化合物2.66gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

- b) 2,2ージメチルプロピオン酸 [7ーベンジルー1ーメチルー2,6ージオキソー1,2,6,7ーテトラヒドロプリンー3ーイル]メチルエステル 2,2ージメチルプロピオン酸 [7ーベンジルー2,6ージオキソー1,2,6,7ーテトラヒドロプリンー3ーイル]メチルエステル2.66gをN,Nー ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.6g、ヨウ化メチル1mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1Nー塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。 残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物2.16gを得た。 ¹H-NMR(CDC1。)
- 25 δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

- -2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3--1ル] メチルエステル724mgをN, N-ジメチルホルムアミド15mlに懸濁し、N-クロロコハク酸イミド760mgを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
- 5 ろ過、ろ液を濃縮し、2,2ージメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2 ークロロフェニル)ー1ーメチルー2,6ージオキソー1,2,6,7ーテトラヒドロプリンー3イル]メチルエステル764mgを得た。このものをピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル4gと混合し、150°Cに加熱した。3時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1Nー
- 10 塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル(3:
 - 2) 溶出分画より、標記化合物724mgを得た。
 - f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2, 3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボ
- **15** ン酸 tーブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7ーテトラヒドロー1Hープリン-8ーイル]ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステルをメタノール10ml、テトラヒドロフラン20mlに溶解し、水素化ナトリウ ム200mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物450mgを得た。

「H-NMR(DMSO-d⁶)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, 25 J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

MS m/e (ESI) 447 (MH+-CF₃COOH)

実施例2.[7-(2-クロロフェニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピ10ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-クロロフェニル) -2-エトキシカルボニルメトキシー1-メチルー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hープリンー8-イル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル16mgをメタノール0.4ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液0.1mlを加え、室温にて2時間放置した。反応液に1N-塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.45mgを得た。

20 MS m/e (ESI) 419 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例3. 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルオキシ-8-(ピペラ</u> ジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

a) 2, $2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル<math>-3-(2, 2-\widetilde{\jmath})$ メチル \mathcal{J} ロピオニルオキシメチル)-2, $6-\widetilde{\jmath}$ オキソ-2, 3, 6, $7-\overline{\jmath}$ トラヒドロ

25 プリンー1ーイル] メチル エステル

7-ベンジルキサンチン9.54gをN, N-ジメチルホルムアミド250m

ーテトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例1e)と同様 に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m,
- 5 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

4- [7-(2-クロロフェニル) -1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル) -2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロー1H-プリン-8-イル)]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル2. 227gをテトラヒドロフラン10ml、メタノール20mlに溶解し、1, 8ージアザビシクロ[5, 4, 0] ウンデカ-7-エン0. 518mlを加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化15 合物1.025gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)
- f) 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルオキシ-8-(ピペラジン-
- 20 1-(1) -1, 7-(1) -1 1

1H).

- c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 5 7- (2-ブチニル) -1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例 <math>1e) と同様に処理し、標記化合物を得た。 1 H-NMR(CDCl $_3$)
 - δ 1. 48 (s, 9H) 1. 83 (t, J=2. 4Hz, 3H) 3. 37 (s, 3H) 3. 37-3. 39 (m, 4H) 3. 58-3. 60 (m, 4H) 4. 87 (s, 2H) 9. 68 (s, 1H).
- 10 <u>d</u>) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソー2,3,6,7-テトラヒドロー<math>1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t

- 15 ーブチルエステル8mg、2ーブロモフェニル酢酸メチルエステル10mgをN, Nージメチルホルムアミド0.2mlに溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1Nー塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%ト
- 20 リフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 1. 0 7 m g を得た。 MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

25 実施例 4 d) において、2 ーブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにヨードシクロヘキサンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

ー精製し、酢酸エチルーメタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。 MS m/e (ESI) 404 (MH⁺)

<u>実施例10. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ</u>ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]プ

5 ロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロー1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル8 mg、<math>2-ブロモプロピオン酸エチルエステル10 mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.2 m1 に溶解し、炭酸カリウム10 mgを1

- 10 50° Cにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し,4- [7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシエトキシ)-1-メチル-6-オキソー6,<math>7-ジヒドロー1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。このものをエタノール0. 4m1に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液0. 1m1を加え、室
- 15 温にて3時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.37mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

- 20 実施例11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1 Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-1)、および
- 25 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピ ペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-2)

MS m/e (ESI) 317 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシー1-メチルー8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン</u>

実施例11b)でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例11と 同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを 用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチルーメタノール (20:1) 溶出分 画より標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1. 42 (t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 82 (t, J=2. 4Hz, 3H) 3. 02-3. 06 (m, 4H) 3. 40-3. 42

10 (m, 4H) 3. 46 (s, 3H) 4. 51 (q, J=7. 2Hz, 2H) 4. 90 (q, J=2. 4Hz, 2H).

MS m/e (ESI) 331 (MH⁺)

実施例13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸 エチルエステル

実施例14. [7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロー1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルを用い、エタノールの代わりに2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを 1いて実施例11と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロー1Hープリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロー1Hープリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロー1Hープリン-2-イルオキシ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 361(MH-CF,COOH)]を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー

8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオ

実施例17. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロー1ーメチルー6ーオキソー6, 7
5 ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル20mg、1ーヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル20mgをNーメチルピロリドン0.2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4- [7- (2-ブチニル) -2- (1-エトキシカルボニルシクロプロピルオキシ) -1-メチルー6ーオキソー6, 7ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル63mgを得た。このものをエタノール0.4ml、5Nー水酸化ナトリウム水溶液0.1mlに溶解し、50° Cにて終夜攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4- [7- (2-ブチニル) -2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ)-1-メチルー6ーオキソー6.

15 -2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステル22mgを得た。このもの11mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、 濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移 動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.

20 64mgを得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例18. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペ

標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 $2 \cdot 2 \cdot 7 - (2 - \overline{J} + 2 - \overline{J} + 2$

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6,7 ージヒドロー1Hープリンー8-イル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチ ルエステル8mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2mgをジオ キサン0.2mlに溶解し、メチルジンククロリド(1.5モルテトラヒドロフ ラン溶液)0.2mlを加え、50℃にて0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、
- 10 残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(O. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.56mgを得た。

MS m/e (ESI) 301 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例23. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラ

- 15 ジン-1-イル) -1, 7ージヒドロプリン-6ーオン トリフルオロ酢酸塩 4- [7-(2ーブチニル) -2-クロロ-1ーメチル-6ーオキソー6, 7 ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル8mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2mgをジオキサン0.2mlに溶解し、ブチルマグネシウムクロリド0.5ml(2.0モルジエチルエーテル溶液)と塩化亜鉛2ml (0.5モルテトラヒドロフラン溶液)をあらかじめ混合した溶液0.3mlを加え、50°Cにて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフ
- **25** MS m/e (ESI) 343 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 24. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペ

ルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.38mgを得た。

ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル8 m g を 2 0%アンモニア水溶液0. 2 m 1 に溶解し、8 0 0 にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.

5 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.82mgを 得た。

MS m/e (ESI) 302 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例28. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢

10 酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを40%メチルアミン水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。

15 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 6.95 mgを 得た。

MS m/e (ESI) 316 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例29.
 7-(2-ブチニル) -1-メチル-2-ジメチルアミノ-8

 20
 (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ

 酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7
 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル8mgを40%ジメチルアミン水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.2ml)

80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この 残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 2.36 m g を 5 得た。

MS m/e (ESI) 360 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例32 [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルア <math>[S-V] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物2.06mgを得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例33. (S) -1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ15 -8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにLープロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物1.35mgを得た。

20 MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例34. [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにN-25 メチルグリシンtーブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物3.16mgを得た。

アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物2.38mgを得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例39.(S) -2-[7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ5-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記 化合物0.76 m g を得た。

10 MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例40. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにβ-15 アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物0.85mgを得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 41. 7-(2-ブチニル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロ-プリン-6-オ

20 ン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、2-エトキシエチルアミン20μlを加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ ベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 3 8 m g ϵ 得た。

MS m/e (ESI) 406 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例46.7-(2-ブチニル)-2-(4-クロロベンジルアミノ)-15-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに4-クロロベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.84mgを得た。

10 MS m/e (ESI) 426 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例47. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物 15 3.77mgを得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例48. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチルアミノ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにフェネチルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.70mgを得た。
 MS m/e (ESI) 406 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例49. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[N-(2-フェニル エチル) メチルアミノ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプ

25 リンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-メチル

ピロリジンー2ーカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

5 MS m/e (ESI) 400 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5.4. 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノー1-メチルー8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリンー6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 5. 7-(2-ブチニル)-2-(N-エチルメチルアミノ)-1- メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-エチルメチルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物3.27mgを得た。

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 56. (R) -1-[7-(2-プチニル)-1-メチル-6-オキソ20 -8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに(R)-ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物0. 87 m g を得た。

25 MS m/e (ESI) 442 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例57. (S) -1- [7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ</u>

<u>ル) -2-(ピリジン-2-イルアミノ) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン</u>トリフルオロ酢酸塩

4- [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチ 5 ルエステル6mgを1ーメチル-2ーピロリドン0.15mlに溶解し、2-ア ミノピリジン50μlを加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを 吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解 し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)に 7 て精製し、標記化合物0.10mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH $^+$ -CF₃COOH)

<u>実施例 6 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - フェニルアミノ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ</u>酢酸塩

15 4- [7-(2-ブチニル) -2-クロロー1ーメチルー6ーオキソー6, 7 ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチ ルエステル6mgを1ーメチルー2ーピロリドン0. 15mlに溶解し、アニリン100μlを加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0. 40mlに溶解し、窒素 ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.23mgを得た。

MS m/e (ESI) 378 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例62.1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ25ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

<u>実施例64. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ</u>ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例63において、Dープロリンメチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに 5 DLーアラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例63と同様に処理し、標 記化合物1.12mgを得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例65.</u> 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6

10 -オン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、ピリジン-2-イルメタノール25μ1、水素化ナトリウム5mgを加えた。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.58mgを得た。MS m/e (ESI) 394(MH⁺-CF_{*}COOH)

20実施例 6 6.7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロポキシー 1 - メチルー 8 -(ピペラジン-1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ 5 ルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、イソプロパノール0.10ml、水素化ナトリウム5mgを加えた。室温にて5時間攪 ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例68において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに2-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記5 化合物4.30mgを得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例70. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例68において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに3-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物3.75mgを得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH+-CF₃COOH)

実施例 71. 7-(2-ブチニル)-2-エチルスルファニル-1-メチルー15 8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル・

才口酢酸塩

25

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにエタンチオールを用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4 . 7 0 m g を得た。 MS m/e (ESI) 347 (MH⁺-CF₃COOH)

20 実施例 72. 7-(2-ブチ=ル)-2-(2-ヒドロキシエチルスルファ= ル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例68において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに2-メルカプトエタノールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物3.57mgを得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH⁺-CF₃COOH)

ルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15m1に溶解し、プロパン-2-チオール ナトリウム塩15mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40m1に溶解し、窒素ガスを吹き付けて 3 濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.56mgを得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 7 7.2 - t - ブチルスルファニルー 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチ10ルー8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン-6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 7 6 において、プロパン-2-チオール ナトリウム塩を用いる代わりに2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 7 6 と同様に処理し、標記化合物 2.58 mgを得た。

15 MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 78. 7-(2-ブチニル) -2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル) -1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 7 9.[7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-(ピペ20ラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル6mgをN-メチルピロリドン0. 15mlに溶解し、メルカプト酢 酸メチルエステル20μ1、炭酸カリウム6mgを加えた。室温にて5時間攪拌 した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、 MS m/e (ESI) 363 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例81.
 7-(2-ブチニル) -2-エタンスルホニル-1-メチル-8

 -(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1ーメチルー6ーオキソー6,7ージヒドロー1Hープリンー8ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル6mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.15m1に溶解し、エタンチオール20μ1、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮10 した。この残渣をジクロロメタン0.3m1に溶解し、-78℃に冷却した。これにm-クロロ過安息香酸10mgを加え、-78℃にて15分、続いて0℃にて15分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相15 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.19mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例82.</u> 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラ ジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8 mgをN-メチルピロリドン0.2 m1に溶解し、シアン化ナトリウム10mgを加え、50 Cにて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-25 1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル14mgを得た。このもの5mgを

$\frac{(1)}{(1)}$ $\frac{(1)}{(1)}$

4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t ーブチルエステル77mgをトリフルオロ酢酸1mlに溶解し、濃縮した。残渣 をNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチルーメタノール(5:1)溶出分画より標記化合物49mgを得た。

「H-NMR(CDC1。)

- δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)
- 10 <u>実施例84. 7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩</u>

実施例85. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 25 1,7-ジヒドロプリンー6-オン トリフルオロ酢酸塩 [¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20

4 mg、7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) -

反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣470mgを得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド180mg、N, N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に1モルチオ硫酸ナトリウム水溶液0.5mlを加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチルーへキサンから結晶化して標記化合物380mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₂)

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 10 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソー1-(2-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロー<math>1 Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6

15 -ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル380mg、ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル460mg、Nーメチルピロリドン0.5mlの混合物を150℃の油浴中15分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1/1)に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン(1/1)で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣570mgを得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン5m1、メタノール2.5m1の混合物に水素化ナトリウム33mgを加え、室温で30分攪拌した。反応液に1N塩酸1m1を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物350mgを得た。

加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣に、トリフルオロ酢酸 0.5 m l を加え室温で 3 0 分攪拌した後濃縮した。残渣を 2 0 - 8 0 %メタノール/水 (0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 4.3 m g を得た。

5 ¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.80 (br. s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br. s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br. s, 2H)

実施例87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)10 -8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩 実施例86e)でメタノールの代わりにエタノールを用いて実施例86e) と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, J=7Hz, 2H) 3.27 (br. s, 4H)
 5 3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.17 (d, J=7Hz, 2H) 7.22 (t, J=7Hz, 1H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 9.04 (br. s, 2H)
 実施例88. [7-(2-ブチニル) -6-オキソー1-(2-フェニルエチル) -8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロー1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

20 実施例86e)でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96

25 (br. s, 2H)

実施例89. [7-(2-ブチニル)-6-オキソー1-(2-フェニルエチ

実施例 92. [7-(2-ブチニル)-6-オキソー1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにグリコール酸メチルエステルを用いて実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.80 (s, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, J=8Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.87 (br.s, 2H)

10 実施例93. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1 (2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにエチレングリコールを用いて実施例86 と同様に合成した。

15 ¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, [•]2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br. s, 2H)

 実施例94.
 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-1-(2-フェニ

 20
 ルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

 ン 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりに50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

25 δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br. s, 2H)

6-オキソー6, 7-ジヒドロー1 H-プリンー8-イル] ピペラジンー1-カ ルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル1

- 5 $00 \, \mathrm{mg}$ 、 $2 \mathrm{シ}$ アノベンジルブロマイド $60 \, \mathrm{mg}$ 、無水炭酸カリウム $68 \, \mathrm{mg}$ 、 N, $N \mathrm{ジ}$ メチルホルムアミド $1 \, \mathrm{ml}$ の混合物を室温で $4 \, \mathrm{thll}$ 攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1 / 1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を $30 50 \, \%$ 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロ
- 10 マトグラフィーをおこない、標記化合物 5 0 m g を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1. 49 (s, 9H) 1. 83 (t, J=2Hz, 3H) 3. 43-3. 49 (m, 4H) 3. 58-3. 64 (m, 4H) 4. 95 (q, J=2Hz, 2H) 5. 72 (s, 2H) 7. 06 (d, J=8Hz, 1H) 7. 39 (t, J=8Hz, 1H) 7. 51 (t, J=8Hz, 1H) 7. 71 (d, J=8Hz, 1H)

15 b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチル アミノー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1 H-プリン-8-イル] ピペラジン -1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6 -オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル

- 20 ボン酸 t-ブチルエステル8 mg、50%ジメチルアミン水溶液 20μ 1、N, N-ジメチルホルムアミド0. 2m1 の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物6. 5mgを得た。
- 25 ¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64

ニトリル 塩酸塩

実施例96b)でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例96と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H)
5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 9. [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフ

10 アニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-シアノメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例96b)でジメチルアミンの代わりにブロモアセトニトリルを用いて実施 15 例96a) と同様に合成した。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

b) [7-(2-ブチニル) -1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン

20 <u>-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル</u>] 酢酸 メチルエステル 塩酸塩

実施例97において、実施例96a)で得られた化合物の代わりに、上記実施例99a)で得られた化合物を用いて、実施例97と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

25 δ 1.80 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55 (br.s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br.s, 2H)

2H) 5.07 (q, J=2Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2H)

<u>実施例102. 1,7-ビス(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,</u>7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例100で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、メタノールを 5 用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例100と同様に合成した。 ¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H) 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br. s, 2H)

実施例103.[1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピ10ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, $7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-\overline{\mathcal{I}}$ チルエステル

15 実施例96a)で2-シアノベンジルブロマイドの代わりに臭化アリルを用いて 実施例96a)と同様に合成した。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1. 49 (s, 9H) 1. 83 (t, J=2Hz, 3H) 3. 38-3. 45 (m, 4H) 3. 55-3. 63 (m, 4H) 4. 90 (d, J=5Hz, 2H) 4. 93 (q, J=2Hz, 2H) 5. 19-5. 29 (m, 2H) 5. 93 (ddt, J=10, 17, 5Hz,

20 1H)

b) [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1- イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 9 7 において、実施例 9 6 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 25 1 0 3 a) で得られた化合物を用いて、実施例 9 7 と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.70 (d, J=5Hz, 2H) 4.98 (br. s, 2H) 5.07 (d, J=17Hz, 1H) 5.21 (d, J=10Hz, 1H) 5.89 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.07 (br. s, 2H)

<u>実施例104. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル</u>塩 酸塩

臭化アリルの代わりにシアン化ナトリウムを用いて実施例103と同様に合成 した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

10 δ 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d, J=5Hz, 2H) 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d, J=10Hz, 1H) 6.00 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.12 (br. s, 2H)

実施例 105. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

15 実施例 1 0 3 でチオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 1 0 3 と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55 (d, J=5Hz, 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d, J=10Hz, 1H) 5.87 (ddt, J=10, 17,

20 5Hz, 1H) 9.04 (br.s, 2H)

実施例 106. [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6- オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2 -イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

 a) 4- [7-(2-ブチニル) -1-(2-メトキシエチル) -2-クロロー

 25 6-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カ

 ルボン酸 t-ブチルエステル

実施例100. [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8-(ピペラ ジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1, 7-ビス (2-ブチニル) -2-クロロー6-オキソー6, 7 5 ジヒドロー1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル

実施例96a)で2ーシアノベンジルブロマイドの代わりに1ーブロモー2ーブ チンを用いて実施例96a)と同様に合成した。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 10 δ 1.49 (s, 9H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.40-3.45 (m, 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 4.98 (q, J=2Hz, 2H) b) [1, 7-ビス (2-ブチニル) -6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロー1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩
- 15 実施例97において、実施例96a)で得られた化合物の代わりに、上記実施例 100a)で得られた化合物を用いて、実施例97と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.53 (br.s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H) 4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

20実施例101.1,7ービス(2ープチニル)-6ーオキソー8ー(ピペラジン-1ーイル)-6,7ージヒドロー1Hープリン-2ーカルボニトリル 塩酸塩

実施例100で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、シアン化ナト リウムを用いて実施例100と同様に合成した。

25 ¹H-NMR (DMSO-d6)

 δ 1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz,

(m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

5 リル 塩酸塩

4- [7-(2-ブチニル) -1-(2-シアノベンジル) -2-ジメチルア ミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル6.5mgにトリフルオロ酢酸0.5ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80% メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物6.4mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.51 (br. s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83

15 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br. s, 2H)

実施例 9.7 [7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オ + y-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2- イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例96b)でジメチルアミンの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを 20 用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例96と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79(s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.56 (br. s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br. s, 2H)

25 実施例98. 2-[7-(2-ブチニル) -2-メトキシー6-オキソー8 . (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾ

- <u>実施例95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イ</u>ル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
- a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-4ル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.0g、酢酸ナトリウム5 80mg、ジメチルスルホキシド10mlの混合物を、80℃の油浴中24時間 加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で 洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を50-70%酢酸エ
- 10 チル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル ーヘキサンで結晶化して標記化合物 8 0 0 m g を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

20

- δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)
- 15 b) 7-(2-ブチニル) -2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル) -1,
 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロー 1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8 mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0,1%トリフルオロ酢酸合有)を用

ラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.45 mgを得た。

MS m/e (ESI) 307 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例96.</u> 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ<math>-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]

- **25** ベンゾニトリル 塩酸塩
 - <u>a) 4- [7-(2-ブチニル) -2-クロロ-1-(2-シアノベンジル) -</u>

実施例86e)でメタノールの代わりにグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

5 ¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1. 22 (t, J=7Hz, 3H) 1. 78 (s, 3H) 2. 87 (t, J=8Hz, 2H) 3. 26 (br. s, 4H) 3. 47 (br. s, 4H) 4. 05 (d, J=6Hz, 2H) 4. 12 (q, J=7Hz, 2H) 4. 21 (t, J=8Hz, 2H) 4. 89 (br. s, 2H) 7. 17-7. 35 (m, 5H) 7. 51 (t, J=6Hz, 1H) 8. 93 (br. s, 2H)

 実施例90.
 2-[7-(2-ブチニル) -6-オキソ-1-(2-フェニル)

 10
 エチル) -8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] アセトアミド 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにグリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

15 δ 1.79 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.52 (br.s, 4H) 3.84 (d, J=5Hz, 2H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br.s, 2H)

<u>実施例91.</u> N-[7-(2-ブチニル)-6-オキソー1-(2-フェニル エチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-

20 2-イル] - N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

δ 1.17 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 25 (br. s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, J=7Hz, 2H) 4.27 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br. s, 2H) ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H) d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロー1H-プリンー8-イル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロー1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル290mg、オキシ塩化リン4mlの混合物を10120℃の油浴中8時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解した。この溶液を、二炭酸ジーt-ブチル250mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10ml、テトラヒドロフラン10mlの混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で4時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。

15 残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィをおこない、次いで50-100%メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物60mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H)

20 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

e) 7-(2-ブチニル) -2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニル エチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カル 25 ボン酸 tーブチルエステル7mg、メタノール0.5mlの混合物に水素化ナ トリウム(60%油性)10mgを加え、室温で20分攪拌した。反応液に水を (s, 1H); MS m/e (ESI) 287 (MH⁺-CF₃COOH)] 6. 4 m g を得た。
実施例 8 6. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシー1-(2-フェニルエチル)
-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩
a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2
-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2,2ージメチルプロピオン酸 [7ーベンジルー2,6ージオキソー1,2,6,7ーテトラヒドロプリンー3ーイル]メチルエステル500mg、2ーブロモエチルベンゼン0.38ml、無水炭酸カリウム390mg、N,Nージメチルホルムアミド5mlの混合物を50℃の油浴中2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルーへキサンで結晶化し、標記化合物540mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- 15 δ 1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)
 - b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2,6-ジオキソー1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル
- 20 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル540mg、10%パラジウム炭素50mg、酢酸8m1の混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣410mgを得た。
- 25 この残渣全量、1-ブロモー2-ブチン0. 15m1、無水炭酸カリウム30 0mg、N, N-ジメチルホルムアミド5m1の混合物を室温で2時間攪拌した。

トリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.12mgを得た。

MS m/e (ESI) 312 (MH⁺-CF₃COOH)

- 5 実施例83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミドa) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル
- 10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6,7 ージヒドロー1Hープリンー8-イル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tープチ ルエステル176mgをNーメチルピロリドン2m1に溶解し、シアン化ナトリ ウム100mgを加え、50℃にて0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢 酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シ 7ノー1ーメチルー6ーオキソー6,7ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル170mgを得た。このもの 98mgをテトラヒドロフラン3m1、メタノール2m1に溶解し、20%アン モニア水溶液0.5m1、30%過酸化水素水0.5m1を加え、室温にて終夜 攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグ ネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィーにて精製し、酢酸エチルーメタノール溶出分画より、標記化合物77mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=1.2Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H)

25 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

b) 7-(2ープチニル) -1ーメチルー6ーオキソー8-(ピペラジン-1ー

有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 m 1、5 N ー 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 m 1 に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 m 1 に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセ 5 トニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジンー1-イル)-1,7-ジヒドロプリンー6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI)319 (MH+-CF₃COOH)]を 0.96 mg、[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジンー1ーイル)ー6,7-ジヒドロー1 Hープリンー2-イルスルファニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI)377 (MH+CF₃COOH)]を 0.61 mg 得た。

実施例 80. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルフィニル-<math>1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6,7ージヒドロー1Hープリンー8ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル6mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.15mlに溶解し、エタンチオール20μl、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン0.30mlに溶解し、-78℃に冷却した。これにm-クロロ過安息香酸5mgを加え、-78℃にて15分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.21mgを得た。

 実施例 7 3.
 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6

 -オン
 トリフルオロ酢酸塩

実施例68において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに2-メ 5 ルカプトピリジンを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.66mg を得た。

MS m/e (ESI) 396 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例74. 7-(2-ブチニル)-1-メチルー2-メチルスルファニルー8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフル</u>

10 才口酢酸塩

20

実施例68において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにメチルメルカプタン(30%、メタノール溶液)を用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.08mgを得た。

MS m/e (ESI) 333 (MH⁺-CF₃COOH)

15 実施例 7 5. 7 - (2-ブチニル) - 2 - シクロヘキシルスルファニル-1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1,7 - ジヒドロプリン-6-オント リフルオロ酢酸塩

実施例68において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにシクロ ヘキサンチオールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.13mg を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 76. 7-(2-ブチニル) -2-イソプロピルスルファニル-1-メ チル-8-(ピペラジン-1-イル) -1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン ト リフルオロ酢酸塩

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ 拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、 有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 m l に溶解し、窒素ガスを 吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリ ルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記 5 化合物 2.68 m g を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 67. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例66において、イソプロパノールを用いる代わりに2-ブチン-1-オールを用いて実施例66と同様に処理し、標記化合物3.40mgを得た。
 MS m/e (ESI) 355 (MH⁺-CF₂COOH)

<u>実施例68.</u> [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]

15 酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル6mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.15mlに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル20μ1、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間20 攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.83mgを得た。

25 MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例69</u>. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

4- [7-(2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7
ージヒドロ-1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15m1に溶解し、ニペコチン酸エチルエステル20μ1を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール0.20m1、5N-水酸化ナトリウム水溶液0.20m1に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40m1に溶解し、窒素ガスを吹き付けて浸流液を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を10 用いた。)にて精製し、標記化合物1.92mgを得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 63. (R) -1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6ーオキソー6,7 ージヒドロー1Hープリンー8ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル6mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.15mlに溶解し、Dープロリンメチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50μlを加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール0.20ml、5Nー水酸化ナトリウム水溶液0.20mlに溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて機縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.42mgを得た。

MS m/e (ESI) 400 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル</u> ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに(L)-ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.

5 94mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 58. [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにメチルアミノアセトニトリルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物1.00mgを得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例59.
 7-(2-ブチニル) -2-イソプロピルアミノ-1-メチルー

 15
 8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

 オロ酢酸塩

4- [7-(2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6, 7 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、イソプ 20 ロピルアミン50μlを加えた。60℃にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き 付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素 ガスを吹き付けて濃縮した。残渣をシブロマトグラフィー(アセト ニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、 標記化合物2.28mgを得た。

25 MS m/e (ESI) 344 (MH*-CF₃COOH) 実施例 6 O. 7- (2-ブチニル) -1-メチル-8- (ピペラジン-1-イ フェネチルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.17mg を得た。

MS m/e (ESI) 420 (MH $^{+}$ -CF₃COOH)

実施例50.1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ5ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにニペコチン 酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.93mg を得た。

10 MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 51. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに2-アミノ 15 メチルピリジンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物1.62mgを 得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH⁺-CF₂COOH)

実施例52. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリジ

20 ン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物0.97mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH+-CF₃COOH)

25 実施例 53. (S) -1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ -8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]

フィー (アセトニトリルー水系移動相 (O. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物 6. 95 mgを得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例42.7-(2-ブチニル) -1-メチル-2-(モルホリン-4-イ5ル) -8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにモルホリンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.31mgを得た。

MS m/e (ESI) 372 (MH⁺-CF₃COOH)

10実施例43.2ーベンジルアミノー7ー(2ーブチニル) ー1ーメチルー8ー(ピペラジンー1ーイル) ー1, 7ージヒドロプリンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物8.40mgを得た。

15 MS m/e (ESI) 392 (MH+-CF₃COOH)

実施例44. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにイソニペコ 20 チン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.43 mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例45. 2-(N-ベンジルメチルアミノ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

25 トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-メチル

MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 35. (R) -1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ -8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

5 実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにDー プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合 物0.74mgを得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例36. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ10 ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにDL -アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化 合物1.20mgを得た。

15 MS m/e (ESI) 388 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例37. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに2-20 アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物1.18mgを得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例38. (S) -2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル

25 アミノ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにLー

1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 6.95 mgを 得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H)
5 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 330 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例30. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸 エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチルー6ーオキソー6,7
ージヒドロ-1Hープリンー8ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル10mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.15mlに溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50μlを加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残15 渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物7.60mgを得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH⁺-CF₃COOH)

20 実施例31. [7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロー1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7
 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ
 25 ルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グリシンt-ブチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50μlを加えた。

ラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ 混合した溶液を用いて実施例 23と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS m/e (ESI) 377 (MH⁺-CF₃COOH)

MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₂COOH)

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

フェネチルマグネシウムクロリド0.5m1 (2.0モルジエチルエーテル 10 溶液)と塩化亜鉛2m1 (0.5モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例23と同様に処理し、標記化合物を得た。

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル10mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2mg、フ ェニルトリブチルスズ20mgをジオキサン0.2m1に溶解し、80℃にて5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。
- 20 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.62mgを 得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例27.7-(2-ブチニル) -1-メチル-2-アミノ-8-(ピペラ25ジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩4-[7-(2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6.7

ラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル11mgをテトラヒドロフラン1 m1に溶解し、トリエチルアミン0.05m1、クロロ炭酸エチル0.05m1を加え室温にて15分攪拌した。20%アンモニア水0.1mlを加え、室温にて15分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、

5 残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物1.18mgを得た。

MS m/e (ESI) 386 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例19. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソテトラヒ10 ドロフラン-3-イルオキシ) -8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例13において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例13と同様に処理し、標記化合物を得た。

15 MS m/e (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例20.</u> 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸 塩

実施例13において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノー かを用いて実施例13と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH+-CF₃COOH)

実施例 21. [7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペ ラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 1 3 において、2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 2 - (t - ブトキシカルボニル)酢酸エチルエステルを用いて実施例 1 3 と同様に処理し、

キシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NHーシリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチルーメタノール(20:1) 溶出分画より $[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジンー1ーイル)-6,7-ジヒドロー1H-プリンー2ーイルオキシ] 酢酸エチルエステル <math>[^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389 (MH $^+$)] を得た。

<u>実施例15.</u> 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メ<math>5-(2-7) 5-(2-7)

10 <u>リフルオロ酢酸塩</u>

実施例13において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに2-メトキシエタノールを用いて実施例13と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例16.
 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

 15
 ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シ

 クロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例13において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例13と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチルーメタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

1H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H)

25 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415 (MH⁺)

4-[7-(2-77+2), -1-14+2-2, 6-37+2-2, 3, 6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t ーブチルエステル5. 127gをオキシ塩化リン75mlに溶解し、120℃に て終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン50mlに溶解し た。このものを二炭酸ジーtーブチル7g、テトラヒドロフラン50ml、炭酸 水素ナトリウム100g、水200m1の懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌 した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネ シウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル) -2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-10 1-カルボン酸 t-ブチルエステル1. 348 g [1 H-NMR (CDC1 $_3$) δ 1.50 (s,9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサ ン-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1ーメチルー6ーオキソー6、7ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー 1 一カルボン酸 t 一ブチルエステル [1 H-NMR (CDC1 $_{3}$) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1. 238g得た。

b) 7-(2-ブチニル) -2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル) -1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6,7 ージヒドロー1Hープリンー8ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル8mgをメタノール0.2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.72mgを得た。 MS m/e (ESI) 385 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例 6. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - ブトキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ</u>酢酸塩

5 実施例 4 d) において、2 ーブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2 ー ブロモブタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH $^{+}$ -CF₃COOH)

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフル

10 <u>才口</u>酢酸塩

実施例4d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにブロモシクロペンタンを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 371 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例8. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピ</u>

15 ペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ブ タン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4d) において、2-プロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-プロモブタン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。 MS m/e (ESI) 417 (MH+-CF₃COOH)

20 <u>実施例 9. 2- [7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-(ピ</u>ペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プロピオン酸エチルエステル

実施例4d)において、2ーブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2ーブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記トリフルオロ 酢酸塩を得た。このものをNHーシリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル:富士シリシア化学製 NH-DM2035)を用いてクロマトグラフィ

水素化ナトリウム 5 mgを加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N - 塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物

5 1.89mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 10 <u>a) 2, 2 ジメチルプロピオン酸 $[7 (2 {\it T} {\it F} {\it L}{\it N}) 1 {\it J} {\it F} {\it N} {\it L} {\it L} {\it L}$ $6 {\it S} {\it J} {\it L} {\it L} {\it L} {\it L}$ 2 , 6 , $7 {\it F} {\it L} {\it L}$ $\it L$ $\it</u>$
- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル1.871gをN, N 15 -ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.5g、2-ブチニルブロマイド0.7mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物2.12gを得た。
- 20 <u>b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6</u> <u>-ジオン</u>
 - 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチルー2, 6-ジオキソー1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリンー3-イル] メチルエステルを用いて、実施例1f) と同様に処理し、標記化合物を得た.
- 25 ¹H-NMR (CDC1₃)
 - δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s,

- 1に溶解し、炭酸カリウム17g、クロロメチルピバレート14.2mlを加え、50°Cで終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル3:2溶 出分画より、標記化合物12.8gを得た。
 - b) 2,2ージメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオ キシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イ ル]メチルエステル
- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルプロ (2, 2-ジメチルプロ (2, 2-ジメチル)(2, 6-ジオキソ(2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリ (2, 2-ジメチル)(2, 6-ジオキソ(2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリ (2, 2-) (2, 2-ジメチルプロ (2, 2-ジメチル (2, 2-ジメチルプロ (2, 2-ジメチルプロ (2, 2-ジメチル (2, 2-ジメ (2-ジメ (2-ジメ (2-)ジャ (2-ジメ (2-ジメ (2-)ジャ (2-ジメ (2-ジメ (2-)ジャ (2-ジメ (2-)ジャ (2-ジメ (2-)ジャ (2-ジャ (2-)ジャ (2-ジャ
- c) 2,2ージメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6ージオキソー2,3,6,7
 15 ーテトラヒドロプリン-1ーイル]メチルエステル
 - 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル) -2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 d) と同様に処理し、標記化合物を得た。 $^{1}H-NMR(CDC1_3)$
- 20 δ 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)
 - d) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ<math>-1 H-プリン-8-1ル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 25 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル) -2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7

- g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキ ソー6, 7-ジヒドロー<math>1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-1)、および
- 4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラジン<math>-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-2)
- 10 このものを二炭酸ジー t ープチル50mg、テトラヒドロフラン1ml、炭酸水素ナトリウム100mg、水0.5mlの懸濁液中に注ぎ、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル(3:2)溶出分画より、4-[2,
- 15 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7-H-プリン-8-イル〕ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル16mgを、ヘキサン-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1-1-リン-8-イル〕ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル10mg得た。
- 20 <u>h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩</u>
- 4-[2-クロロー7-(2-クロロフェニル) -1-メチルー6-オキソー6,7-ジヒドロー1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t
 25 ープチルエステル10mg、グリコール酸エチルエステル10mgをNーメチルピロリドン0.2mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加え、室温にて2

- c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル
- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオ +y-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.3
- 5 49gを酢酸100m1に溶解し、10%パラジウム炭素1gを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物1. 871gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

- 10 <u>d</u>) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル) -1-メ -1- チルー 2, 6-ジオキソー 1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリンー 3-イル] メ チルエステル
 - 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソー1, 2,
 - 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル1. 60g、2-クロ
- 15 ロフェニルボロン酸1.83g、酢酸銅(II)1.5gをN,Nージメチルホルムアミド30mlに懸濁し、ピリジン3mlを加え、室温にて3日間攪拌した。 反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。
- 20 ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 7 2 4 m g を得た。
 - e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニ ルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒ ドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエス
- 25 テル
 - 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル

1H)

c) 7-(2-ブチニル) - 2, 6, 8-トリクロロー7Hープリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン2.52g、オキシ塩化リン100mlの混合物を120℃にて14時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン4.15グラムを加え、120℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)にて精製し、標記化合物を2.40g得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)
- d) 4-[7-(2-7)+2] -2, 6-5000-7H-710-8-4

7- (2-ブチニル) -2, 6, 8-トリクロロー7H-プリン2. 4g、炭

15 ル] ピペラジンー1-カルボン酸 tーブチルエステル

酸水素ナトリウム1.46g、ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル2.43g、アセトニトリル45mlの混合物を室温で2時間20分攪拌した。 さらに炭酸水素ナトリウム0.73g、ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ20 ルエステル1.21gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を1N塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテルで洗い、白色の固体として標記化合物3.0gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

25 δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89 (q, J=2Hz, 2H)

c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチルー3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

15 δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)
 d) 4-[1-(2-ブチニル) -6-メチルー7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロー5-メチルー3,5-20 ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン1.183g、炭酸カリウム0.829gとピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル1.39 5gに1-メチルー2-ピロリドン5m1を加え、130℃で6時間加熱した。反応液を冷却し、水50m1を加え、酢酸エチル100m1で抽出した。有機層を水50m1で2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液50m1で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:4)溶出分画より、標記化合物1.

アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、 多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、 さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防御剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに 限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌 剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分 を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあ たり設定される濃度になる量である。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、 その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与 でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、 吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、 ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる 医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の 具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μ g/kg-3000 μ g/kgであり、好ましくは約3 μ g/kg-1000 μ g/kgである。

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造する ことができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物 は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

20

して得られる場合、前記の化合物(I)のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何 異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、 5 等)は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、 種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグ ラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離する ことができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されてい る方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、 トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳 剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常 用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により 安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pΗ調製剤、防腐剤、抗酸化剤な どを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合 15 して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる 化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、 崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、 顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、 大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油;流動パラフィン、スクワラン、 固形パラフィン等の炭化水素;ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イ ソプロピル等のエステル油:セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等 の高級アルコール;シリコン樹脂;シリコン油:ポリオキシエチレン脂肪酸エス テル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチ レンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシ 25 エチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤:ヒドロキシ

$$R^1$$
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N
 N

[式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である;

T¹¹は、ハロゲン原子または式

5 で表わされる基を意味する。T¹³は、tーブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

下記一般式

$$R^1$$
 N
 N
 T^{12}

10 〔式中、R¹およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

T¹²は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

下記一般式

15 〔式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く;

T²¹およびT²²はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する;

[工程Q1]

化合物(1 q)を加水分解して、(2 q)を得る工程である。

反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温 5 度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程Q2]

化合物(2 q)の水酸基を酸化して、化合物(3 q)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程Q3]

10 化合物(3 q)に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー(ジメトキシホスホリル)一酢酸 メチルエステルを反応させ、化合物(4 q)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0 \mathbb{C} から 100 \mathbb{C} で反応を行うことができる。 [\mathbb{C} \mathbb

化合物(4q)にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物(5q)を得る工程である。

20 溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

[工程Q5]

化合物(5 q) と化合物(6 q) を反応させ、化合物(7 q) を得る工程である。製造方法Aの[工程A2] と同様の条件で反応を行うことができる。

25 「工程Q6]

化合物 (7 q) に酸を作用させ、化合物 (8 q) を得る工程である。製造方法

104

方法Aの [工程A13] と同様の条件で反応を行うことができる。 製造方法Q ことができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N, Nージホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

「工程03]

5 化合物 (3 o) のエステルを加水分解して、化合物 (4 o) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C1 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程04]

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

10 反応溶媒としては、トルエン、tーブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、-50℃から50℃で反応を行うことができる。

[工程05]

15 化合物(5 o)を転位させ、化合物(6 o)を得る工程である。反応条件としては、tーブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

[工程06]

化合物 (6 o) のニトリル基を加水分解して、化合物 (7 o) を得る工程で 20 ある。製造方法Hの [工程H1] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程07]

化合物 (7 o) に酸を作用させ、化合物 (8 o) を得る工程である。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1, 4 - ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。

五塩化リンの試薬を、0 \mathbb{C} から 150 \mathbb{C} の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

[工程N7]

化合物 (8 n) に化合物 (9 n) を反応させることにより、化合物 (1 0 n) 5 を得る工程である。製造方法Aの [工程A 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N8]

化合物 (10n) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (11n) を得る工程である。 製造方法Aの [工程A13] と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法〇

[工程N1]

化合物(1 n)にアリルアミンを反応させ、化合物(2 n)を得る工程である。

11n

ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0 \mathbb{C} から80 \mathbb{C} の温度で、二炭酸ジー t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

[工程L2]

6 化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程L3]

化合物 (51) のR ³を脱保護して、化合物 (61) を得る工程である。製造 方法Aの [工程A13] と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法M

[工程M1]

化合物 (1 m) に化合物 (2 m) を反応させ、化合物 (3 m) を得る工程である。製造方法Aの [工程A6] と同様の条件で行うことができる。

化合物(1k)と化合物(2k)を置換反応させることにより、化合物(3k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K2]

5 化合物 (3 k) と化合物 (4 k) を置換反応させることにより、化合物 (5 k) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチルー2-ピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、 $(3\ k)$ および $(4\ k)$ を混合し、2 0 \mathbb{C} から 2 0 \mathbb{C} の温度で反応を行い、化合物 $(5\ k)$ を得ることができる。

[工程K3]

化合物(5k)のクロル化により、化合物(6k)を得る工程である。製造方法Dの [工程D7] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K4]

15 化合物(6k)に化合物(7k)を反応させ、化合物(8k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K5]

化合物 (8k) のR^{p5}を脱保護して、化合物 (9k) を得る工程である。

R P 6 の脱保護反応の条件としては、N H 基保護基の脱離反応として、一般的に 20 用いられている条件で行うことができる。

例えば、R ^{p 5}がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、- 78℃から-30℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

[工程K6]

化合物 (9 k) と化合物 (1 0 k) を置換反応させ、化合物 (1 1 k) を得 25 る工程である。製造方法Aの [工程A4] と同様の条件で反応を行うことができる。

方法Aの [工程A13] と同様の条件で反応を行うことができる。 製造方法K

[工程 J 1]

触媒の存在下、化合物(1 j)にシアノ化剤を反応させ、化合物(2 j) を得

[工程 I 1]

化合物(1 i)にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物(2 i)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
 化合物(1i)に-100℃から100℃の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニヤール、アリールグリニヤール等を反応させることができる。または、0℃から50℃の温度で、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アリキル亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。

[工程G1]

化合物(1g)のニトロ基を還元して、化合物(2g)を得る工程である。 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

[工程G2]

10 化合物 (2g) のR ¹³を脱保護して、化合物 (3g) を得る工程である。製造 方法Aの [工程A 13] と同様の条件で反応を行うことができる。 製造方法H から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物 (8 d) を単離することなく脱保護することもできる。

[工程D15]

6 化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。 反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様にX-U²を反応させることができる。

またアルコール (X-OH) を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール (X-OH) とアゾジカルボ10 ン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応させることにより化合物 (16d) を得ることができる。

[工程D16]

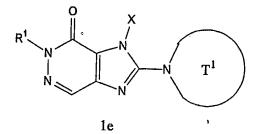
化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

15 製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

製造方法E

上記製造方法Cの [工程C5] または [工程C15] において、化合物 (6 c) のかわりに、 $H-T^{1}$ で表わされる化合物 (8 b) を、[工程C5] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程C6] ~ [工程C21] を適宜用いることに

20 より、式



で表わされる化合物(1 e)を得ることができる。

在下で塩基を反応させ、化合物 (8 d) を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としてはn-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。塩基は1 \sim 1.5 当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロこはく酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1 \sim 3 当量用いることが好ましい。

[工程D8]

10 化合物 (8 d) に化合物 (9 d) を反応させ、化合物 (1 0 d) を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D9]

化合物 (10d) と化合物 (10d-2) を置換反応させることにより、化合物 (11d) を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を 15 行うことができる。

[工程D10]

化合物(11d)の R^{p3} を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。 製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D11]

20 化合物(11d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13d)を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

 R^{1} がベンジルオキシメチルの場合、化合物(11d)のジクロロメタン等の溶液中、-100 \mathbb{C} から20 \mathbb{C} の温度で、 $3\sim10$ 当量の三臭化ほう素または三 塩化ほう素等を反応させて、化合物(13d)を得ることができる。

こうした反応条件がRp3の脱保護を伴う場合、-NH-を保護反応により再保

ロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも 行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1,8-ジ アザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプ ロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩 5 基を1~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応 を行うことができる。

[工程D2]

化合物 (2 d) に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物 (3 d) を得る工程である。

10 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3 \sim 5 $\,$ 当量用いることが好ましい。反応温度は20 $\,$ から120 $\,$ で反応を行うことができる。

15 [工程D3]

化合物 (3 d) とアンモニアを反応させることにより、化合物 (4 d) を得る 工程である。アンモニアは $10 \sim 20$ 当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

20 [工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは $2\sim3$ 当量のヒドラジン存在下、金属 触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, Nージメチルホルムアミド、 テトラヒドロフラン、1, 2ージメトキシエタン、1, 4ージオキサン、水、またけとかとの個人が出まる。

25 たはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で O.

ある。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと 水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-hルエンスルホン酸などの酸の存在下、50 $\mathbb C$ から100 $\mathbb C$ の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

製造方法D

化合物 (15c) と化合物 (16c) を置換反応させることにより、化合物 (17c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物 (16c) は $1\sim3$ 当量用いることが好ましい。

[工程C14]

5 化合物 (17c) のR P 3 を脱保護して、化合物 (14c) を得る工程である。 製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C15]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(18c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 [工程C16]

化合物 (18c) の加水分解反応により、化合物 (19c) を得る工程である。 加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物 (18c) を塩基存在下、0 $^{\circ}$ $^{\circ}$

15 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1~2当量用いることが好ましい。

[工程C17]

20 化合物(19c)に還元剤を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。 還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に 一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

還元剤としては、ボランーテトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド 錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。

25 還元剤は5~30当量用いることが好ましい。

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1,4-ジオキサン、

1. $0 \sim 1$. 5 当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0 $\mathbb C$ から1 0 $\mathbb C$ $\mathbb C$

5 [工程C8]

化合物(9 c)を加水分解することにより、化合物(1 0 c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと 水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、pートルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃か 10 ら80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5~50当量用い ることが好ましい。

5 クロロホルム、N, Nージメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4ーアミノピリジン、トリエチルアミン、N, Nージイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ー tープチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2~3当量用いることが好ましい。

20 [工程C9]

25

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。 還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0 \mathbb{C} から 50 \mathbb{C} の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチルー2-プロパノールの溶媒、もしくは水ーテトラヒドロフランの混合溶媒中、0 \mathbb{C} から 50 \mathbb{C} の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用さ

[工程C1]

化合物(1 c)と化合物(1 c - 2)を反応させ、化合物(2 c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

5 [工程C2]

化合物(1 c)にエタノールを作用させ、化合物(3 c)を得る工程である。 反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物(2 c)のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物(3 c)を得ることができる。この場合、酸は1~2当量用いることが好ましい。

10 [工程C3]

化合物(2c)にエタノールを反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Co[工程C2]と同様の条件で反応を行うことができる。 [工程C4]

化合物 (3 c) と化合物 (3 c -2) を反応させ、化合物 (4 c) および (5

ことができる。

製造方法C

[工程B1]

化合物 (1 b) をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物 (2 b) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N
ージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1,
4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、その後、3~10当量の塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルブロマイドは1~3当量用いることが好ましい。
[工程B2]

化合物 (2b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3b) を得る工程である。 ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの [工程A 5] と同様の条件で反応 を行うことができる。

15 [工程B3]

化合物(3b)に化合物(4b)を反応させ、化合物(5b)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程A14]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。 反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0 から 150 の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で $10\sim2$ 00倍用いることが好ましい。

なお、R^{p3}が t ーブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、 t ーブトキシカルボニル 基の場合は、アセトニトリル、N, N ージメチルホルムアミド、N ーメチルピロリドン、1, 4 ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジー t ーブチル等のーNHーの保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[工程A15]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。 反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で 行う。塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチル 20 スルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒 あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃ で反応を行うことができる。

[工程A16]

化合物 (20a) と化合物(21a)を反応させ、化合物 (22a) を得る工程 25 である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。 化合物 (19a) 製造の別法である。 ジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01~2当量用いることが好ましい。

反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1~5当量用いることが好ましい。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で 反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ 10 リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化 リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビス トリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビ ストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温 度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

15 [工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1~20当量用いることが 20 好ましい。

反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0 \mathbb{C} から1 5 0 \mathbb{C} 0

25 [工程A12]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程で

また、R²がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1~5当
 量用いることが好ましい。

[工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、

15 0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は 重量比で10~200倍の量を用いることが好ましい。

なお、R^{p3}がtーブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、tーブトキシカルボニル 基の場合は、アセトニトリル、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、1, 4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジーtーブチル等の-NHーの保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[工程A9]

15

20

きる。このようなハロゲン化物は、1~2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

- 5 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で 反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化 リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウ ム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルア
- 10 ミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、 塩基を1~4当量用いることが好ましい。 反応温度は0℃から150℃の温度で 反応を行うことができる。

銅触媒および塩基存在下、化合物 (4a) と化合物 (4a-2) を反応させ、化合物 (5a) を得ることもできる。この場合、銅触媒を $0.1\sim2$ 当量、塩基を $1\sim10$ 当量用いることが好ましい。

化合物 (4a-2) としては、Xが置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基または置換基を有していてもよい $5\sim1$ 0 員へテロアリール基であり、 U^2 が、-B (OH) $_2$ などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物 (4a-2) を $1\sim3$ 当量用いることが好ましい。

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドンなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、 25 N, N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等 試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は1~2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、1, 4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくはN, Nージメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩 基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水 素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いる 10 ことができる。この場合、塩基は1~5当量用いることが好ましい。反応温度は、 0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[工程A2]

化合物(2 a)と化合物(2 a -2)を反応させ、化合物(3 a)を得る工程で 15 ある。

化合物(2a-2) としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1ーブロモー3ーメチルー2ーブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1ーブロモー2ーブチン等のアルキニルハライドなどななばるこればできる。

20 1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、 $1\sim2$ 当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。

25 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で 反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ 「室温」とは、 $20\sim30$ [©]程度の温度を意味する。 T^{1} は T^{1} で表わされる基と同意義、または式

で表わされる基、式

5

(式中 $R^{31}\sim R^{44}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31}\sim R^{44}$ のうちいずれか1つは式 $-NH-R^{93}$ を意味する。)で表わされる基または式

(式中 $R^{31}\sim R^{40}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31}\sim R^{40}$ のうちいずれ 10 か1つは式 $-NH-R^{3}$ を意味する。)で表わされる基を意味する。

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、 触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する 割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合 物の基本骨格を有する化合物である。

15 製造方法A

[一般合成方法]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以 下に示す。

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、n、m、 R^{1} 、 R^{2} 、X、 A^{0} 、 A^{1} 、 A^{2} 、 R^{A} および T^{1} は、前記定義と同意義を意味する。 U^{1} および U^{3} はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-hルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。 R^{p1} 、 R^{p2} および R^{p3} は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、hリメチルシリルエトキシメチル基などの-NHの保護基を示す。

10 \mathbb{R}^{p4} は t-ブチルジメチルシリル基、 t-ブチルジフェニルシリル基等の水酸 基の保護基を示す。

 $R^{\mathfrak{p}^5}$ はN, N—ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、t ーブトキシカルボニル等のN H保護基を示す。

 R^{*2} は、式 $-O-A^2$ で表わされる基、式 $-S-A^2$ で表わされる基、式-N (R^{*2} 0 Å) A^2 で表わされる基、置換基を有していても良い $4\sim8$ へテロ環式基 (例えば 1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または 1-ピペリジル基など) などを意味する。

 R^{*3} は、シアノ基、置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していても良い C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していても良い C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基などの式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する。

						•	
	206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	$-CO_2Me$
	207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CO ₂ Me
5	210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	- H
	211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	$-CO_2Me$
	213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
10	215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-CO_2Me$
	216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-H
	217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-CN
,	218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	$-CO_2Me$
	219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
15	220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CO ₂ Me
	222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	$-CO_2Me$
20	225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	- H
	226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	$-CO_2Me$
	228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
25	230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	$-CO_2Me$
Sec. 2. Sec. and Andrews Ass. Ass. of Proc. Sec. 2.							

これらの例示化合物のうち、好ましくは、上記例示化合物番号1、2、4、6、

	154	-CR2	= N	P2	3Me2Bte	n 6F2CNBen	-CN
	155	-CR2=	= N	P2	3Me2Bte	n 6F2CNBen	-ОМе
	156	-CR2=	= N	P2	3Me2Bte	n 6F2CNBen	-CONH_2
	157	-CR2=	= N	P2	3Me2Bte	n 6F2CNBen	$\hbox{-O-CH}_2\hbox{-CO}_2\hbox{\bf Et}$
. 5	158	-CR2=	= N	P2	3Me2Bter	6F2CNBen	カルハ、モイルフェニルオキシ基
	159	-CR2=	= N	P2	3Me2Bter	n Phenethyl	-H
	160	-CR2=	· N	P 2	3Me2Bter	n Phenethyl	-CN
	161	-CR2=	N	P2	3Me2Bter	n Phenethyl	-ОМе
	162	-CR2=	· N	. P2	3Me2Bten	n Phenethyl	$-CONH_2$
10	163	-CR2=	· N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	$-O-CH_2-CO_2Et$
	164	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	カルバ・モイルフェニルオキシ基
	165	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	166	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
	167	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-ОМе
15	168	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CONH_2
	169	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	170	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	171	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	- H
	172	-CH=	-CR2=	P 1	2Btyn	$-CH_3$	-CN
20	173	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	CO ₂ Me
	174	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	175	-CH=	-CR2=	P1 :	2Btyn	2-CNBen	-CN
	176	-CH=	-CR2=	P1 -	2Btyn	2-CNBen	-CO ₂ Me
	177	-CH=	-CR2=	P1 2	2Btyn	6F2CNBen	-H
25	178	-CH=	-CR2=	P1 2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	179	-CH=	-CR2=	P1 2	2Btyn	6F2CNBen	-CO ₂ Me

	102	2 -CR2=	= N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CONH_2
	103	-CR2=	= N	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	104	-CR2=	= N	P1	2Btyn	Phenethyl	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	105	-CR2=	= N	P 1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
5	106	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	107	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	108	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH ₂
	109	-CR2=	· N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	110	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
10	111	-CR2=	N	P2	2Btyn	$-CH_3$	-H
	112	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN
	113	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-OMe
	114	-CR2=	N	P2	2Btyn	$-CH_3$	-CONH_2
	115	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
15	116	-CR2=	N	P2	2Btyn	$-CH_3$	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	117	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	118	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	119	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-ОМе
	120	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CONH ₂
20	121	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	122	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	カルバモイルフェニルオキシ基
	123	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	124	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	125	-CR2=	N	P2 .	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
25	126	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CONH ₂
	127	-CR2=	N	P 2	2Btyn	6F2CNBen	$\hbox{-O-CH}_2\hbox{-CO}_2\hbox{Et}$

	50	N	-CR2=	= P2	2 2Btyn	2-CNBen	-CŅ
	51	N	-CR2=	= P2	2 2Btyn	2-CNBen	-OMe
	52	N	-CR2=	P2	2 2Btyn	2-CNBen	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	53	N	-CR2=	P2	2 2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
. 8	5 54	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	$\text{-O-1-cC}_{3}\text{H}_{4}\text{-1-CO}_{2}\text{Et}$
•	55	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
	56	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	57	N	-cr2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	58	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
10	59	N	-cr2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-ОМе
	60	N	-cr2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{O-}1\text{-}\text{C}_2\text{H}_4\text{-}1\text{-}\text{CO}_2\text{Et}$
	61	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	62	N	-cr2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{O-1-cC}_3\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	63	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	$-S-CH_2-CO_2Me$
15	64	N	-cr2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルバ・モイルフェニルオキシ基
	65	N	-cr2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	66	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	67	N	-cr2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
	68	N	-cr2=	P2	2Btyn	Phenethyl	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
20	69	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
	7 0	N	-cr2=	P2	2Btyn	Phenethyl	$\text{-O-1-cC}_{3}\text{H}_{4}\text{-1-CO}_{2}\text{Et}$
	71	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
	72	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	73	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
25	74	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	75	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe

エチル基、 $2Ph2OxEt: 2-フェニル-2-オキソエチル基、<math>-CR2=:-CR^2$

		Z	$\frac{1}{Z^2}$	T1	<u>X</u>	<u>R</u> 1	R ²
	1	N	-CR2=	P1	2Btyn	$-\mathrm{CH_3}$	-Н
5	2	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN
	3	N	-CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	-OMe
	4	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	$-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et$
	5	N	-CR2=	P1	2Btyn	$-\mathrm{CH}_3$	$\hbox{-O-CH}_2\hbox{-CO}_2\hbox{E} t$
	6	N	-CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	$\text{-O-1-cC}_{3}\text{H}_{4}\text{-1-CO}_{2}\text{Et}$
10	7	N	-CR2=	P1	2Btyn	$\text{-}\mathbf{CH_3}$	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
	8	N	-CR2=	P1	2Btyn	$-\mathrm{CH_3}$	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
	9	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	10	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	11	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
15	12	N	-CR2=	P 1	2Btyn	2-CNBen	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	13	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\mathrm{O-CH_2-CO_2Et}$
	14	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$\text{-O-1-cC}_3\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	15	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me
	16	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	カルハ゛モイルフェニルオキシ基
20	17	N	-CR2=	P 1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	18	N	-cr2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	19	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-ОМе
	20	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$\text{-O-1-C}_2\text{H}_4\text{-1-CO}_2\text{Et}$
	21	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et
25	22	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$\text{-O-1-}_{\mathbf{c}\mathbf{C}_{3}\mathbf{H}_{4}\text{-1-}\mathbf{CO}_{2}\mathbf{E}\mathbf{t}$
	23	N	-cr2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me

- (iii)前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。
- (iv) 前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、R 5 1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(1 1)、(1 6)、(2 1) である化合物。
 - (v) 前記一般式(I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。
 - (vi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。
- 10 (vii)前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。
- (viii) 前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。
 - (ix) 前記一般式(I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(2)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。
- (x) 前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 $\mathbf{20}$ R^2 が、それぞれ、前記(3)、(6)、(1 1)、(1 6)、(1 9)である化合物。
 - (xi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。
- (xii) 前記一般式(I)で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記(3)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合 物。
 - (xiii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、X、

5 <置換基D1群>

10

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1ーイルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

(20) R²が、水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-A^{25}$ $-A^{26}$ 6 (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式-NR^{A4}-を意味する; A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している D_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水 20 素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1ーイルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

(21) R^2 が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

 $_6$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $_-$ CO $_-$ R^{C3} $_-$ R^{C4}および式 $_-$ C $_+$ CO $_-$ R^{C3} $_-$ R^{C4}(式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式 $_-$ NR^{C5} $_-$ を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC $_1$ - $_6$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

5 (14) R^1 が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である化合物。

10 <置換基C群>

20

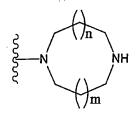
置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ーNR c1 -R c2 (式中、 R^{c1} および R^{c2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{c3}-R^{c4}$ および式-C15 $H_2-CO-R^{c3}-R^{c4}$ (式中、 R^{c3} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{c5}-$ を意味し、 R^{c4} および R^{c5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を

- (15) R^1 を表す式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ で表される基において、前記置換基C群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である化合物。
- (16) R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルーピリジンー2-イル基である化合物。
- (17) R¹が、メチル基または2-シアノベンジル基である化合物。

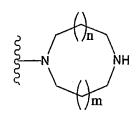
意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

25 (18) R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21}-A^{22}$ で表わされる基である化合物。

- (3) Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 $-CR^2 = ($ 式中、 R^2 は前記 R^2 と同意義である。)で表わされる基である化合物。
- (4) T¹が置換基を有していてもよい式



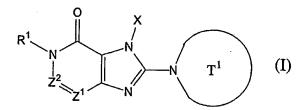
- 5 (式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、 置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよい ピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基ま たは置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。
 - (5) T¹が式



10

(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

- 15 (6) T^1 がピペラジンー1ーイル基または3-アミノピペリジンー1-イル基である化合物。
 - (7) T¹がピペラジン-1-イル基である化合物。
- (8)Xが式 $-X^1-X^2$ (式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよい メチレン基を意味する; X^2 は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置 20 換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフ



〔式中、 T^1 は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい 単環式または二環式である $4\sim1$ 2員へテロ環式基を意味する:

Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を 有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基また は置換基を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味 する;

10 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2$ =で表わされる基を意味する;

 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する;

15 A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する;

 A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1 -6アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル

20 基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim1$ 0員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、A²およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ば

から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「 C_{1-6} アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、式 $-NR^{3T}COR^{4T}$ 、式 $-CONR^{3T}R^{4T}$ (式中、 R^{3T} および R^{4T} は、それぞれ独立して水素原5子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。前記一般式(I)で表される化合物において、 R^{1} および R^{2} は、それぞれ独立して、式 $-A^{0}-A^{1}-A^{2}$ (式中、 A^{0} 、 A^{1} および A^{2} は、それぞれ前記定義と同意義である。)で表わされる基を意味するが、 A^{0} および A^{1} がともに単結合で ある場合は「 $-A^{0}-A^{1}-$ 」で1つの結合を意味する。

前記式 (I) において、「 Z^2 が式 $-CR^2$ =である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって $5\sim7$ 負環を形成しても良い」とは、前記一般式 (I) で表わされる化合物において、式

$$A^{T2} \longrightarrow N \qquad \qquad X \qquad \qquad T^1 \qquad \qquad (II)$$

15 (式中、 Z^1 、Xおよび T^1 は前記定義と同意義である; A^{T1} は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する; A^{T2} は、置換基を有していても良い C_{2-6} アルキレン基を意味する。)で表わされる化合物(II)を含むことを意味する。該式(II)において、 A^{T1} は、酸素原子が好20 ましい。また、 A^{T2} は、好ましくは C_{2-4} アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。

$$\begin{cases} -N \\ NH_2 \\ NH_2 \end{cases} \qquad \begin{cases} -N \\ NH_2 \\ NH_2 \end{cases}$$

で表される基を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、 置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基 を1または複数個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、 置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基 を1または複数個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、 10 置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基 を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

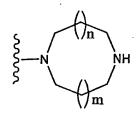
本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパンー1ーイル基」とは、 置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基 を1または複数個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

15 本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、具体的には例えば、

で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

で表される基を意味する。

5 本明細書における「式



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」とは、下記式

10 を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、 置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基 (上記記置換基S群)を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」 において好ましくは、式 T^{2*} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、 $5\sim 10$ 員へテロアリール基または $4\sim 8$ 員へテロ環式基を意味する;

 R^T は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル 5 基または C_{2-6} アルキニル基を意味する。

ただし、 T^2 *および R^T はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基からなる群。

<置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル 10 基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1ーナフチル基、2ーナフチル基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

当該<置換基S群>として好ましくは、

- 15 (1) ハロゲン原子、
 - (2) 水酸基、
 - (3) シアノ基、
 - (4) カルボキシル基、
 - (5) トリフルオロメチル基、
- 20 (6) トリフルオロメトキシ基、
 - (7) アミノ基
 - (8) C₁₋₆アルキル基、
 - (9) C₃₋₈シクロアルキル基、
 - (10) C₂₋₆アルケニル基、
- 25 (11) C₂₋₆アルキニル基、
 - (12) フェニル基および

1ーイル基、ピロリジン-1ーイル基またはモルフォリン-4ーイル基を意味する。

本明細書中において表わされる「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルー1-プロピル基などがあげられる。

本明細書における「 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $5\sim10$ 員へテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

本明細書における「 $4\sim8$ 員へテロ環 C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $4\sim8$ 員へテロ環式基」で置換した基を意味する。

本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していて 15 もよい単環式または二環式である4~12員へテロ環式基」とは、置換基を有し ていてもよい、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- ③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

20 具体的には、式

10

(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31}\sim R^{44}$ は、

環をあげることができる。

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中における「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数 $6\sim10$ の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1ーナフチル基、2ーナフチル基などが挙げられる。

本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

本明細書における「5~10員へテロアリール環」とは、環を構成する原子の 数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を 含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、 フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チ アジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾ ール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、 ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、 インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キ 15 ナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテ リジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチ オフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾー ル環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロ ピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5~10員ヘテロ」 20 アリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロ ール環、イミダゾール環、1,2,4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジ アゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピ リミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチア ゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン

20

メチルー2ーペンチル基、2ーメチルー3ーペンチル基、3ーメチルー3ーペン チル基、2,3ージメチルー1ーブチル基、3,3ージメチルー1ーブチル基、 2,2ージメチルー1ーブチル基、2ーエチルー1ーブチル基、3,3ージメチ ルー2ーブチル基、2,3ージメチルー2ーブチル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数 $2\sim6$ 個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数 $2\sim6$ 個の直鎖状また は分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

本明細書における「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペキシル基、シクロペプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

本明細書における「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキレン基」とは前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

25 本明細書における「 C_{1-6} アルコキシ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」 が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エト

 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい $4\sim8$ 員へテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する; A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-$ CO-、式 $-SO_2-$ を意味する;

 A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-10} アリール基、

10 $5 \sim 10$ 員へテロアリール基または $4 \sim 8$ 員へテロ環式基を意味する。ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B 群からなる群から選ばれる $1 \sim 3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。

ただし、 $(\mathbf{0}R^{1}$ および \mathbf{R}^{2} がともに水素原子である場合、 $(\mathbf{0}R^{2})$ が水酸基である場合は除く。

15 <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ (式中、 R^B は単結合、酸素原子、

- 20 式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 R^{B2} および R^{B3} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。)で
- 25 表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそ れらの水和物。

で表わされる基を意味する。 T^{13} は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 [39] 一般式

$$R^1$$
 N
 N
 T^{12}

〔式中、 R^1 およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

 T^{12} は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10 〔40〕一般式

$$T^{21}$$
 X
 X
 T^{22}
 N
 N
 T^{11}

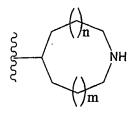
〔式中、Xは、前記 [1] 中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く;

 T^{21} および T^{22} はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する;

15 T¹¹は、ハロゲン原子または式

で表わされる基を意味する。T¹⁸は、tーブトキシカルボニル基、ベンジルオキ

(式中、n およびm はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。)で表わされる基、または置換基を有していてもよい式



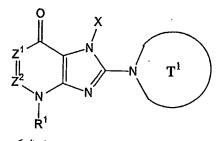
(式中、n およびm はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。)で表わされる基 5 を意味する ;

い $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する;

 R^1 、 Z^1 および Z^2 は、前記 [1] 中の R^1 、 Z^1 および Z^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

(35)

15 一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 は、前記〔1〕中の R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 [36]

- 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン、
- 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダブ [4,5-d] ピリダジン-4-オン、
- 5 2-(3-アミノピペリジン-1-イル) -3-(2-ブチニル) -5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル) -1-(2-シアノベンジル) -6-オキソー8-(ピ

- 10 ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1 H-プリン-2-カルボニトリル、および
 - 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジンー<math>1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダブ[4,5-d]ピリダジンー5-イルメチル]ベンブニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物
 - [25] [1]~[24]記載の化合物を含有する医薬。
 - [26] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼ I V阻害剤。
 - [27] [1]~[24]記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。
- 20 [28] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。
 - [29] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。
- 25 [30] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調 節剤または抗リウマチ剤。

8員へテロ環式基を意味する。)で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}-$ を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- 10 ら選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基基D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または下記置換基
- 15 D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $5\sim10$ 員へテロアリール基を意味する。)で表わされる基である $[1]\sim[18]$ のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基D1群>

置換基D 1 群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アル 20 キル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1ーイルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

[21] R^2 が、水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-A^{25}-$ **25** A^{26} (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A4}-$ を意味する; A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個

よい $5\sim1$ 0 員へテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい $5\sim1$ 0 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である、 $[1]\sim[1\ 3]$ のいずれか 1つに記載の化合物は 1<012.2 0 によりよいでは

5 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ーNR^{C1}-R^{C2} (式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式-CO-R^{C3}-R^{C4}および式-CH $_2$ -CO-R^{C3}-R^{C4} (式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式-NR^{C6}-を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

[15] R^1 が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である、[1] \sim [13] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

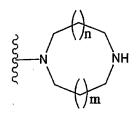
20 <置換基C群>

25

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ーNR^{C1}-R^{C2} (式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式-CO-R^{C3}-R^{C4}および式-CH $_2$ -CO-R^{C3}-R^{C4} (式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式-NR^{C5}-を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を

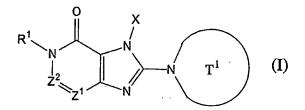
(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、 置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよい ピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基ま たは置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である[1]記載の化合物 もしくはその塩またはそれらの水和物。

[3] T¹が式



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していても 10 よいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [4] T^1 がピペラジンー1 -
- [6] Xが式 $-X^1-X^2$ (式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよい X^2 とは置換基を有していてもよい X^2 とは置換基を有していてもよい X^2 とは置換基を有していてもよい X^2 とは置換基を有していてもよい は関連基を有していてもよい ない カール はまたは置換基を有していてもよい ない カール はまた は である [1] X^2 で表わされる基である [1] X^2 のいずれか 1 つに 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - [7] Xが式 $-X^{11}-X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する; X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していて



〔式中、 T^1 は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい 単環式または二環式である $4\sim1$ 2員へテロ環式基を意味する;

Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい $5\sim10$ 員へテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する;

10 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2$ =で表わされる基を意味する;

 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する;

A¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^A-、式-CO-NR^A-、式-NR^A-CO-、式-SO₂-NR^A-または式-NR^A-SO₂-を意味する;

 A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1 -6アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル

20 基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、A²およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ば

- (1) AIDSの予防、治療剤(非特許文献 2 参照)
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤(非特許文献3参照)
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (非特許文献 4 参照)
- (4)糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤(非特許文献 5, 6参照)
- 5 (5) 血管新生の予防、治療剤(非特許文献7参照)
 - (6) 不妊症の予防、治療剤 (特許文献 1 参照)
 - (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤(非特許 文献8参照)
 - (8) ガンの予防、治療剤(非特許文献9、10参照)
- 10 DPPI V阻害剤としては、いくつか知られているが (特許文献 2~4参照)、 ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有するDPPI V阻害剤 は知られていなかった。

[非特許文献1]

Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31

15 [非特許文献 2]

Science, 262, 2045-2050, 1993.

[非特許文献3]

Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.

「非特許文献4]

20 Enderinology, 141, 4013-4020, 2000.

[非特許文献 5]

Diabetes, 47, 1663-1670, 1998,

[非特許文献 6]

Life Sci;66(2):91-103, 2000

25 [非特許文献 7]

Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

(57) 要約:

本発明は、一般式

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & X \\
\downarrow & X \\
Z^2 & Z^1
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
X \\
N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
T^1 \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
\end{array}$$

[式中、 T^1 は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である $4\sim1$ 2員へテロ環式基を意味する;Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などを意味する; Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2$ -で表わされる基を意味する; R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基などを意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である。これらは、優れたDPPIV阻害作用を示す新規化合物である。

実施例96a)で2-シアノベンジルブロマイドの代わりに2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例96a)と同様に合成した。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61

5 (m, 4H) 3.69 (t, J=6Hz, 2H) 4.50 (t, J=6Hz, 2H) 4.92 (q, J=2Hz, 2H)

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ

ル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例97において、実施例96a)で得られた化合物の代わりに、上記実施例10 106a)で得られた化合物を用いて、実施例97と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t, J=6Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br.s, 2H) 実施例 1 0 7. 7- (2-ブチニル) -1- (2-メトキシエチル) -6-オ

5 キソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例106で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、シアン 化ナトリウムを用いて実施例106と同様に合成した。

¹H-NMR (DMS0-d6)

20 δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 108. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

25 実施例106で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例106と同様に合成した。

(m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒ ドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

 $4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,\ 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イ$ 5 ル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル15 mg e N,N-ジメチルホルムアミド1 m1 に溶解し、水素化ナトリウム10 mg、ヨウ化メチル10 μ 1 e 加え、室温にて3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢

酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.31mgを得た。

MS m/e (ESI) 325 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例110. 7ーベンジルー1ーエチルー8ー (ピペラジンー1ーイル) ー</u> 1, 7ージヒドロプリンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

ョウ化メチルの代わりにヨードエタンを用いて実施例109と同様に処理し、

15 標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例111. [7ーベンジルー6ーオキソー8ー(ピペラジンー1ーイル)</u> <u>-6,7ージヒドロプリンー1ーイル</u>] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸 塩

20 ョウ化メチルの代わりにブロモ酢酸エチルを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例112. 7ーベンジルー1ー(2ーメトキシエチル)-8-(ピペラジ</u> $\nu-1$ $\nu-1$

25 ヨウ化メチルの代わりに2-メトキシエチルブロマイドを用いて実施例109 と同様に処理し、標記化合物を得た。 ¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)
 b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1
 H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステ

5 ル

2-ブロモー3-(2-ブチニル)-5-シアノー3Hーイミダゾールー4-カルボン酸 エチルエステル4.09gをピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステル7.70gと混合し、150 Cに加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物4.47gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

 c)
 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバ

 15
 モイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

 チルエステル

4- [1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.80gのエタノール20m1溶液に硫化アンモニウム50%水溶液5m1を加え、2014時間60℃で加熱した。酢酸エチル100m1および水50m1を加え、有機層を水50m1と塩化ナトリウムの飽和水溶液50m1で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物0.58gを得た。

25 ¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m,

乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン10m1に溶解し、トリエチルアミン0.10m1および二炭酸ジーt-ブチル0.256 gを加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル25m1を加え、0.1N 塩酸10m1、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液10m1と塩化ナトリウムの飽和水溶液10m1で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン一酢酸エチル(4:1)溶出分画より、標記化合物0.15 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

- f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー<math>4-ヒドロキシ メチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステル
- 15 0℃で4-[1-(2-ブチニル) -5-エトキシカルボニルー4ーメチルスルファニルカルボニルー1H-イミダゾールー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 t-ブチルエステル0.265gのエタノール8ml溶液に酢酸水銀(II) 0.187gおよび水素化ほう素ナトリウム0.090を加え、室温で4時間攪拌した。更に酢酸水銀(II) 0.187gおよび水素化ほう素ナトリウム0.090を加えた後、15時間室温で攪拌した。酢酸エチル100mlおよび
 - 0. 5N 塩酸 50 m 1 を加え、有機層を水 50 m 1 と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 m 1 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し。減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン一酢酸エチル(4:
 - 1) 溶出分画より、原料を 0. 172 g 回収し、ヘキサンー酢酸エチル (1:4)
- 25 溶出分画より、標記化合物 0.061gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4 (MH⁺)

- i) 3-(2-ブチニル) -5-メチル-2-(ピペラジンー·1-イル) -3,
- 5 <u>5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸</u>

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチルー7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダゾ[4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.0351gのジクロロメタン0.4ml溶液にトリフルオロ酢酸0.4mlを加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.0295gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

15 δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.09 (MH+-CF₃COOH)

実施例116. 5 -ベンジルオキシメチル-3 - (2 - ブチニル) -2 - (1) - (2 - ブチニル) -3 - (2 - ブチェル) -3 - (3 -

- 20 -4-オン トリフルオロ酢酸塩
 - a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン [C AS No 82137-50-6](R. Paul Gagnier, Mic hael J. Halat and Brian A. Otter Jour nal of Heterocyclic Chemistry, 21, p

- δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

 c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1 H

 -イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸

 t-ブチルエステル
- 窒素雰囲気下、5ーベンジルオキシメチルー2ークロロー4ーオキソー4,5ージヒドロイミダゾ [4,5ーd] ピリダジンー1ースルホン酸ジメチルアミド2.31gおよびピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル4.49gを150℃で2時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物1.94gを得た。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃)
 - δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br. s, 1H)
 - $\frac{d}{d}$ $\frac{d-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソー}{6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペ$
- 15 ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
 - 4-(6-ベンジルオキシメチルー7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1 Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー2-イル)ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.216gのN,N-ジメチルホルムアミド20m1溶液に炭酸カリウム0.74gおよび2-ブチニルブロマイド0.078gを加えた。
- 20 16時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50m1を加え、有機層を水20m1で 三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液10m1で洗浄し、無水硫酸マグネシ ウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて 精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物0.139 gを得た。
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃)
 - δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H)

し、標記化合物0.005gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.21 (s, 1H)

5 MS m/e (ESI) 273.16 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例1182-[7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メ10 \underline{f} ルー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1 H-プリンー8-イル] ピペラジンー 1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチルー6-オキソー6,7

-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル200mgを1-メチル-2-ピロリドン2.0mlに溶解し、サリ チルアミド85mg、炭酸カリウム129mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0mlの水を加えた。室温で1時間攪拌性後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を221mg(89%)得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

- 20 δ 1.43 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q, 2.5Hz, 2H) 6.59 (td, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.5, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H) MS m/e (ESI) 522 (MH⁺)
- b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン
 25 -1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

183

36.5gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

5-d] ピリダジンー4ーオン

窒素の雰囲気下、−75℃で5−メチル−1−トリチル−1、5−ジヒドロイ ミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン68.3gのテトラヒドロフラン4 1溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220m1(1.0モルテトラヒドロー

10 フラン溶液)を加え、−75℃で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン82. 3gのテトラヒドロフラン200m1溶液を加え、-20℃まで昇温させた。塩 化アンモニウムの5%水溶液51を加え、酢酸エチル41で抽出した。有機層を 水 5 1 および塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 1 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシ ウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を tーブチルメチルエーテル150mlに縣 濁させ、濾取し、 tーブチルメチルエーテル 1 0 0 m l で二回洗浄した。標記化

¹H-NMR (CDC1₃)

合物69.7gを得た。

- δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)
- <u>c) 4-(6-x+y-7-x+y-6,7-y+y-1+y-1+y+y-6)</u>
- **5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス** テル

2-クロロー5-メチルー1ートリチルー1、5-ジヒドロイミダゾ「4、5 -d] ピリダジン-4-オン69.7gとピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステル153.4gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら100℃まで 加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を150℃まで上げ、この温度で

1時間反応させた。反応液を冷却した後、 tーブチルメチルエーテル250ml

1Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル54.3gのジクロロメタン200ml溶液にトリフルロ酢酸200mlを加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム10%水溶液11を少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル11および水酸化ナトリウム5N水溶液500mlを加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン11で5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム2N水溶液500mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物30.5gの結晶を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

実施例119-2. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ<math>[4,5-d]ピリダジン-4-オント

15 ルエンー4ースルホン酸塩

3-(2-7+2)-5-3+2-2-(ピペラジン-1-7-2)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン98.7 mgをエタノール1 m 1 に溶解し攪拌下、p-1ルエンスルホン酸 1 水和物 1 0 1 mgのエタノール1 m 1 溶液を加え、氷冷下 2 時間撹拌した。析出物を濾取し、5 0 0 で 1 時間減圧乾燥し標記化合物 1 5 3 2 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

 δ 1.79 (t, J=2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J=2 Hz, 2H) 7.10 (d, J=8 Hz, 2H) 7.47 (d, J=8 Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br. s, 2H)

25 また、この標記化合物 1 0 7. 9 5 m g を用いてアセトンより再結晶し、標記化合物 8 4. 9 m g の結晶を得た。

記化合物0. 79gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

 δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2, 48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, 5 J=12.0, 4.0Hz, 1H) 3.48-3.62 (br.s, 1H) 4.71-4.88 (br.s, 1H)

c) 2-(3-アミノピペリジン<math>-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチルー3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー4ーオン トリ フルオロ酢酸塩

2-クロロー5-メチルー1-トリチルー1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5 -d] ピリダジン-4-オン0.020gおよびピペリジン-3-イルカルバミ 10 ン酸 t ーブチルエステル 0. 0 4 0 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、150℃で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、 酢酸エチル溶出分画より、 [1-(6-メチル-7-オキソー6,7-ジヒドロー 1H-イミダゾ[4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tーブチルエステル 0.016gを得た。これの 0.0080g 15 をN, N-ジメチルホルムアミド0.6mlに溶解し、炭酸カリウム0.003 8 gおよび2ーブチニルブロマイド0.003m1を加え、室温で18時間攪拌し た。反応液を酢酸エチル1mlおよび水1mlに分散し、有機層を濃縮した。残 渣をジクロロメタン 0.5 mlに溶解し、トリフルロ酢酸 0.5 mlを加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニ 20 トリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、 標記化合物0.0046gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

 δ 1.74-1.80 (br. s, 1H) 1.82 (br. s, 3H) 1.96-2.19 (br. m, 3H) 3.43-3.79 (br. m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d, J=16.0Hz, 1H) 5.23 (br.d, J=16.0Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

実施例122. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メ チルー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1 Hープリンー8-イル] ピペラジンー 1-カルボン酸 t-ブチルエステル5 3. 0 gをトリフルオロ酢酸 1 6 0 m 1 に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2 M水酸化ナトリウム水溶液 1 2 5 0 m 1 を滴下し、室温にて 1 時間 5 0 分攪拌した。白色沈殿物を 5 別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、6 0 0 0 で一晩乾燥し標記化合物を 4 2 0

10 8g得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

15 MS m/e (ESI) 422 (MH⁺)

実施例123. 7-(2-ブチニル)-2-(3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7

20 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル7mgを1ーメチル-2ーピロリドン0.15mlに溶解し、3ーメルカプト-1ープロパノール20μ1、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣に5N塩酸水溶液0.5mlを加え、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記

-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.60mgを得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例127.2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ5ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メルカプトプロピオン酸を用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物6.10mgを得た。

10 MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例128. 2-s-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチ n-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ブタン-2

15 -チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4.68mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例129. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1- イル)-2-プロピルスルファニル-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリ

20 フルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン-1-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4.61mgを 得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

25 <u>実施例130. 7-(2-プチニル)-1-メチルー2-シクロペンチルスル</u> ファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

実施例134. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1- イル)-2-(1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-1、<math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3ーメルカプトプロピオン酸の代わりに、1H-[1,

5 2, 4] トリアゾール-3-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標 記化合物2.54mgを得た。

MS m/e (ESI) 386 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例135.</u> 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1- イル)-2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-1,<math>7-ジヒドロプリン-

10 6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリジンー4-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物0.77mgを得た。

MS m/e (ESI) 396 (MH⁺-CF₃COOH)

15実施例136.7-(2-ブチニル) -1-メチル-2-フェニルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ベンゼンチオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物1.44mgを得た。

20 MS m/e (ESI) 395 (MH $^+$ -CF₃COOH)

実施例137. (R) -2-アミノ-3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-<math>1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、L-システインを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4.38 mgを得た。

MS m/e (ESI) 406 (MH⁺-CF $_3$ COOH)

75mgを得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例142. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン

5 -6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール -2-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物3.86mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

10 実施例 143. 7-(2-ブチニル)-2-(フラン-2-イルメチルスルフ $r=\nu$) -1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリ 2-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3ーメルカプトプロピオン酸の代わりに、(フラン-2-イル) メタンチオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4.

15 84mgを得た。

MS m/e (ESI) 399 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例144.2-[7-(2-ブチニル) -1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフアニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

20 実施例126において、3ーメルカプトプロピオン酸の代わりに、2ーメルカプトアセトアミドを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物1.86mgを得た。

MS m/e (ESI) 376 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例145.7-(2-ブチニル) -1-メチル-8-(ピペラジン-1-25イル) -2-(チオフェン-2-イルメチルスルファニル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

ドロプリンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、4-メチルピリミジン-2-チオールを用いて実施例147と同様に処理し、標記化合物4.00mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 411 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例149. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピラジン-2-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代 10 わりに、ピラジン-2-チオールを用いて実施例147と同様に処理し、標記化 合物4.00mgを得た。

MS m/e (ESI) 411 (MH+-CF₃COOH)

実施例150. 2-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ

15 プリンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチルー 1 H - イミダゾールー 2- チオールの代わりに、ベンゾチアゾールー 2- チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 0.07 m g を得た。

MS m/e (ESI) 452 (MH⁺-CF₃COOH)

20実施例151.2-(1H-ベンツイミダゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、1H-ベンツイミダゾール-2-チオールを用いて実施例147と同様

25 に処理し、標記化合物 3. 18 mgを得た。

MS m/e (ESI) 435 (MH⁺-CF₃COOH)

記化合物1.52mgを得た。

MS m/e (ESI) 440 (MH+-CF₃COOH)

実施例156. N-[2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルス

5 ルファニル] エチル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、N-(2-メルカプトエチル)アセトアミドを用いて実施例147と同様に処理し、標記化合物2.39mgを得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH+-CF₃COOH)

10 実施例157. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(5-メチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、5-メチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-チオールを用いて実施例147と同様に処理し、標記化合物1.24mgを得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH+-CF₃COOH)

実施例158. 7-(2-ブチニル)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7

20 実施例 147において、1-メチルー1H-イミダゾールー2-チオールの代わりに、4, 6-ジメチルピリミジンー2-チオールを用いて実施例 147と同様に処理し、標記化合物 3. 11 m g を得た。

MS m/e (ESI) 425 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例159. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルチアゾ-ル-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 $r=\nu$ フェニルアミノ) $-8-(\nu \sim 5 i \nu -1 -1 \nu) -1$, $7-i \nu = 5 \nu \sim 5 \nu$

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、3-メチルスルファニルフェニルアミンを用いて実施例147と同様に

5 処理し、標記化合物1.32mgを得た。

MS m/e (ESI) 424 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例164. 7-(2-ブチニル) -1-メチル-8-(ピペラジン-1- イル) -2-(チオモルフォリン-4-イル) -1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、チオモルフォリンを用いて実施例147と同様に処理し、標記化合物5. 33mgを得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例165. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-15 (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフr=
u] -2-メチルプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチルー1 Hーイミダゾールー2-チオールの代わりに、2-メルカプトー2-メチルプロピオン酸を用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1.63 m g を得た。

20 MS m/e (ESI) 405 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例166. 7-(2-ブチニル)-2-(N-イソプロピルメチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7
25 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、Nーイ

フルオロ酢酸塩

実施例167において、3-シアノフェノールの代わりに、3-メチルフェノールを用いて実施例167と同様に処理し、標記化合物3.14 m g を得た。 MS m/e (ESI) 393 (MH⁺-CF₃COOH)

5 実施例170. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-メチルスルフ r=ルフェノキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例167において、3-シアノフェノールの代わりに、2-メチルスルファニルフェノールを用いて実施例167と同様に処理し、標記化合物3.50mgを得た。

MS m/e (ESI) 425 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例171. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 15 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル5mg、3-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル10mgをN-メ チルピロリドン0.2m1に溶解し、水素化ナトリウム8mgを加えた。90℃に て3時間攪拌し、反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層
- 20 を濃縮し、残渣をエタノール 0.4 m 1、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.1 m 1 に溶解し、50°Cにて終夜攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 1.09 m g を

25 得た。

10

MS m/e (ESI) 423 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>ーメチルー8ー(ピペラジンー1ーイル)ー1,7ージヒドロプリンー6ーオン</u>トリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2ーメチルフェノールの代わりに、2ーメトキシフェ ノールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物5.24mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 409 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例176. 7-(2-ブチニル)-2-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、3-メトキシフェ 10 ノールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物2.84mgを得た。 MS m/e (ESI) 409 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 177. 7-(2-ブチニル) -2-(4-メトキシフェノキシ) -1 -メチル-8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、4-メトキシフェノールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物5.61mgを得た。
 MS m/e (ESI) 409 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例178. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

20 ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物4.2 1mgを得た。

MS m/e (ESI) 458 (MH⁺-CF₃COOH)

25 <u>実施例179. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-</u> (ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

<u>イル)-2-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-</u> オン トリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、ピリミジンー2-オールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物1.12mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 381 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例184. 7-(2-ブチニル)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-(1) -1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、4,6-ジメチル 10 ピリミジン-2-オールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物0. 66mgを得た。

MS m/e (ESI) 409 (MH+-CF₃COOH)

実施例185. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

15 ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル6mg、3-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル10mgをNーメ チルピロリドン0.2mlに溶解し、炭酸カリウム10mgを加えた。90℃にて 3時間攪拌し、反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 濃縮し、残渣をアンモニア (7Nメタノール溶液) 1.0mlに溶解し、50° Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮 した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.91

MS m/e (ESI) 422 (MH+-CF3COOH)

mgを得た。

25

実施例189.[2-[7-(2-ブチニル) -1-メチルー6-オキソー8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

MS m/e (ESI) 437 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例190. 2-(2-アセチルフェノキシ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

10 トリフルオロ酢酸塩

実施例186において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、1- (2-ヒドロキシフェニル) エタノンを用いて実施例186と同様に処理し、標記化合物1.99mgを得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例191.7-(2-ブチニル) -2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル) -1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、2, 6-ジフルオロフェノールを用いて実施例 186 と同様に処理し、標記 20 化合物 5. 26 m g を得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例192.</u> 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ペンタフルオロフェ ノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オント リフルオロ酢酸塩

25 実施例186において、4ーヒドロキシー3,5ージメチル安息香酸の代わりに、2,3,4,5,6ーペンタフルオロフェノールを用いて実施例186と同

りに、5-アセチルサリチルアミドを用いて、実施例193と同様に処理し、標 記化合物0.82mgを得た。

MS m/e (ESI) 464 (MH+-CF₃COOH)

実施例196.2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフアニル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ビドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸を用いて、実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 0.70 m g を得た。

10 MS m/e (ESI) 439 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 197. 6-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ 15 りに、6-アミノニコチンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化 合物1.43mgを得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例198. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

20 ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.44mgを得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH⁺-CF₃COOH)

25実施例199.Nーtープチルー2ー[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジンー1ーイル)-6,7-ジヒドロー1Hープリン

実施例 204. 2-[N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] メチルアミノ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ビドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ りに、N-メチルアントラニル酸を用いて実施例193と同様に処理し、標記化 合物3.48mgを得た。

MS m/e (ESI) 436 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例205.</u> 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ<math>-1H-プリン-2-イルオキシ]

10 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ビドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、サリチル酸を用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物25.75 mgを得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH⁺-CF₃COOH)

15実施例206.2-[7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-
(ピペラジン-1-イル) -6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、2-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、

20 標記化合物 0.91 m g を得た。

MS m/e (ESI) 457 (MH $^{+}$ -CF $_{3}$ COOH)

実施例 207. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

25 実施例193において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸エチルを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物

を加え、150℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.06mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 450 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 1 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (チアゾリジン - 3 - カルボニル) フェノキシ] - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、チアゾリジンを用いて実10 施例210と同様に処理し、標記化合物2.10mgを得た。

MS m/e (ESI) 494 (MH+-CF₃COOH)

15 実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施 例210と同様に処理し、標記化合物6.86mgを得た。

MS m/e (ESI) 476 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例213. 7-(2-ブチニル)-1-メチルー2-[2-(モルホリン</u>-4-カルボニル)フェノキシ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジ

20 ヒドロプリンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、モルホリンを用いて実施例210と同様に処理し、標記化合物3.63mgを得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例214.[7-(2-ブチニル) -1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

塩

トリメチルシリルアセチレン50μ1をテトラヒドロフラン1.0m1に溶解し、nーブチルリチウム(1.56Mへキサン溶液)0.27m1を-78℃で加えた。0℃で15分攪拌後、反応液にテトラヒドロフラン1.0m1に溶解した4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7-ジヒドロー1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル10mgを加えた。室温で30分攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をメタノール1.0m1に溶解し、炭酸カリウム10mgを加えた。室温で1時間攪拌後、

10 反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機 層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液 体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢 酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.06mgを得た。

MS m/e (ESI) 311 (MH+-CF₃COOH)

15 実施例218. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-スルフィニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル) -2-クロロー1ーメチルー6ーオキソー6,7
 ージヒドロー1Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル6mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.15mlに溶解し、2ープロパンチオール20μ1、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン0.30mlに溶解し、-78℃に冷却した。これにmークロロ過安息香酸5mgを加え、-78℃にて15分攪拌した。
 反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機

25 反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機 層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 O. 40mlに溶解し、窒素ガスを 体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.36 mgを得た。

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺-CF₃COOH)

4-[7-(2-7)+2-1] - 2-0 ロロー1-x+1-6-x+1-6, 7 ージヒドロー1 Hープリンー8ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル8 m g を 1-x+1-2 ーピロリドン0. 1 5 m 1 に溶解し、ヒドロキシアセトニトリル5 0 μ 1、水素化ナトリウム5 m g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 Nー塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体のロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 2. 1 2 m g を得た。

15 MS m/e (ESI) 342 (MH+-CF₃COOH)

MS m/e (ESI) 344 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例222. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]グアニジントリフルオロ酢酸塩</u>

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7

20 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グアニジン10mgを加え、90℃にて12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸1.0mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.20mgを得た。

酢酸塩

リルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.99mgを得た。

MS m/e (ESI) 319 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例224. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-8- (ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ

実施例223において、メチルメルカプタンの代わりに、プロパン-2-チオール ナトリウム塩を用いて実施例223と同様に処理し、標記化合物2.97 mgを得た。

10 MS m/e (ESI) 347 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 2 5. 2-t-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例223において、メチルメルカプタンの代わりに、2-メチル-2-プ 15 ロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例223と同様に処理し、標記化合 物2.99mgを得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例226. 7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1- イル)-6,7-ジヒドロ-<math>1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ

20 酢酸塩

25

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソー1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロー<math>1 Hープリン-8-1 Hープリン-1 Hープリン-

a) 4-[7-(2-ブチニル) -2-シアノ-1-(2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, <math>7-ジヒドロ-1 H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例96aで得られた4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル8mg、シアン化ナトリウム 10mg、N,N-ジメチルホルムアミド0.3mlの混合物を室温で4時間攪 拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製 し標記化合物6.1mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8Hz, 1H) 7.44 (t, J=8Hz, 1H) 7.55 (t, J=8Hz, 1H) 7.74 (d, J=8Hz, 1H)

15 <u>b) 7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソー 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル</u>塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6 -オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カル 20 ボン酸 t-ブチルエステル6.1mg、トリフルオロ酢酸0.2mlの混合物 を室温20分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-60%メタノール/水(0. 1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 5.0mgを得た。.

¹H-NMR (DMSO-d6)

25 δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (t, J=8Hz, 1H) 7.68 (t, J=8Hz, 1H) 7.94 (d, J=8Hz, 1H)

物2.15mgを得た。

MS m/e (ESI) 505 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例233. 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン

5 <u>-2-イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩</u>

実施例230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例230と同様に処理し、標記化合物3.74 m g を得た。

MS m/e (ESI) 524 (MH+-CF₃COOH)

10実施例234.2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-
6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン
-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例230と同様に処理し、標記化合物3.

15 74mgを得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例235. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

 20 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6

 -オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル

 ボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー6,7-ジヒドロー <math>1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1

25 $00 \, \mathrm{mg} \, \mathrm{eN}$, N - $\mathrm{ジ}$ J J J N J J J N J J

応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.87mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 413 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例237. 4-[7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-6- オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

15 濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物6.69mgを得た。

MS m/e (ESI) 434 (MH⁺-CF₃COOH)

ボン酸 t ーブチルエステル

 実施例238.
 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)

 20
 6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-イオキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソー6,7-ジヒドロー 1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル1

5

ボン酸 t-プチルエステル12mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3ml に溶解し、シアン化ナトリウム10mgを加え、50 C にて1 時間攪拌した。反応液に1N 一塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物4.96mgを得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例240. 1-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロ-1H,6H-5-オキサ-1,3,4,8a-テトラアザシクロ</u>

10 ペンタ [b] ナフタレン-9-オン 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソー1-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル] <math>-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル

20 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物8mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.49 (s, 9H) 1.50-1.81 (m, 6H) 1.83(t, J=2Hz, 3H) 2.06 (quint, J=7Hz, 2H) 3.38-3.62 (m, 10H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.34-4.47 (m, 2H) 4.59 (t, J=3Hz, 1H) 4.92 (q, J=2Hz, 2H)

センー8ーオン 塩酸塩

実施例240において、2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロピランの 代わりに、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピランを用いて実施例24 0と同様に合成した。

5 1H-NMR (DMSO-d6)

15

20

 δ 1.80 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.70 (t, J=8Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.06 (br. s, 2H)

実施例242. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソー<math>6, 7-ジヒドロ<math>1Hープリ

10 ン-2-カルボニトリル 塩酸塩

<u>a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジル</u> エステル

ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル24.3g、トリエチルアミン26m1、酢酸エチル300m1の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル(30%トルエン溶液)88gを30分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール200m1、5モル水酸化ナトリウム水溶液40m1を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水200m1を加え、tーブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に5モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣30.9gを得た。

この残渣30g、ジフェニルリン酸アジド24.5m1、トリエチルアミン15.9m1、tーブタノール250m1の混合物を室温で1.5時間攪拌し、さらに100℃の油浴中20時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルー水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を10-20%酢酸エチル/

<u>-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tーブチル</u> <u>エステル</u>

[1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル1.79g、酢酸ナ b リウム1.0g、ジメチルスルホキシド18mlの混合物を120℃の油浴中 3時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水18mlを加え室温まで冷却した。結晶をろ過、水洗、t-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物 1.59gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

- 10 δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11Hz, 1H) 2.95 (t, J=11Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8Hz, 1H)
 - e) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ
- 15 ル] カルバミン酸 t ーブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-プリンー8ーイル] ピペリジンー3ーイル] カルバミン酸 tーブチルエステル100mg、無水炭酸カリウム66mg、2-シアノベンジルブロマイド70mg、N, Nージメチルホルムアミド1mlの混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物44.7mgを得た。

「H-NMR(CDC1。)

δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H)

25 3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.38 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.70 (d,

PCT/JP03/07010 WO 03/104229

235

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3. 42 (br. s, 1H) 3. $52\overline{}3.82$ (m, 2H) 4. $98\overline{}5.12$ (m, 2H) 5. 58 (s, 2H) 7. 26 (d, J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz, 1H) 8.16 (br. s, 3H)

2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-実施例243. ブチニル) -2-メトキシー6-オキソー6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメ チル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ ル] カルバミン酸 tーブチルエステル15mg、無水炭酸カリウム20mg、 メタノール O. 2 m l の混合物を 3 時間攪拌した。以下、実施例 2 4 2 f 、 g) と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

 δ 1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d, J=8Hz, 1H) 7.47 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 8.12 (br.s, 3H)

実施例244. 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-ブチニ (1) (2-7)

リンー2ーカルボニトリル 塩酸塩 20

> a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー1-(2-フェニ <u>ルエチル) - 6, 7 - ジヒドロー1Hープリンー8 - イル] ピペリジンー3 - イ</u> ル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例242e)で、2-シアノベンジルブロマイドの代わりに、2-ブロモ エチルベンゼンを用いて実施例242e)と同様に合成した。 25

¹H-NMR (CDC1₃)

実施例 2 4 6. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) [1-[7-(2-ブチニル) -2-クロロ-1-(4-シアノベンジル) 5 6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例242e)で、2-シアノベンジルブロマイドの代わりに、4-シアノベンジルブロマイドを用いて実施例242e)と同様に合成した。

¹H-NMR (CDC1₃)

- 10 δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H) 3.18-3.26 (m, 1H) 3.29-3.37 (m, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) 3.65 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.04 (m, 3H) 5.22 (s, 2H) 7.41 (d, J=8Hz, 2H) 7.62 (d, J=8Hz, 2H)
- b) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4
 15 -シアノベンジル)-6-オキソー6, 7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-(4-シアノベンジル)- 6-オキソー6,7-ジヒドロー1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例242f、g)と同様

20 に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

- δ 1.62-1.72 (m, 2H) 1.80 (s, 3H) 1.88-1.96 (m, 1H) 1.98-2.06 (m, 1H) 3.16-3.26 (m, 2H) 3.41 (br. s, 1H) 3.50-3.80 (m, 2H) 5.07 (s, 2H) 5.49 (s, 2H) 7.49 (d, J=8Hz, 2H) 7.85 (d, J=8Hz, 2H) 8.16 (br. s, 3H)
- 25 実施例 247. 4-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソー6, <math>7-ジヒドロプリン-1-イルメ

ンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチルー6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル10mgを1-メチルー2ーピロリドン0.3mlに溶解し、サリチルアミド10mg、炭酸カリウム10mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用

10 MS m/e (ESI) 436 (MH⁺-CF₃COOH)

いた。) にて精製し、標記化合物 5.54 mgを得た。

実施例 249. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6, <math>7-ジヒドロー1 H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-7)]-2-2-1-1-1]

7 -ジヒドロー1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t -ブチルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3mlに溶解し、シアン化ナトリウム10mgを加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ 酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニ トリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、

MS m/e (ESI) 326 (MH+-CF₃COOH)

標記化合物3.67mgを得た。

実施例250. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-t-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-1, 7-ジヒドロプリン-6

25 ーオン トリフルオロ酢酸塩

 $\lceil 1 - \lceil 7 - (2 - \vec{j} + \vec{j} - \vec{j}) - 2 - \vec{j} -$

ジエチルアミン50μ1を加え、60℃にて4時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮後、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記

MS m/e (ESI) 372 (MH+-CF₃COOH)

化合物2.17mgを得た。

実施例253. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

10 実施例252で、ジエチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例252と同様に処理し、標記化合物1.94mgを得た。

MS m/e (ESI) 370 (MH⁺-CF₃COOH)

て標記化合物1.82gを得た。

実施例254. 8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソー6, <math>7-ジヒドロー1 H-プリン-2-

15 カルボニトリル 塩酸塩

a) N-メチル-N- (ピペリジン-3-イル) カルバミン酸 t-ブチルエス テル

3-tーブトキシカルボニルアミノピペリジン-1ーカルボン酸 ベンジルエステル3.3g、ヨウ化メチル0.75ml、N, Nージメチルホルムアミド200mlの混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム(60%油性)0.4gを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を10-20%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、3.04gの油状物を得た。この全量とエタノール20ml、10%パラジウム炭素の混合物を水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒をろ過した後ろ液を濃縮し

有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し標記化合物104mgを得た。
¹H-NMR(CDC1₄)

- δ 1.47 (s, 9H) 1.62-1.74 (m, 1H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 1.82-1.96 (m, 3H) 2.82 5 (s, 3H) 2.86 (t, J=12Hz, 1H) 3.02 (t, J=12Hz, 1H) 3.68-3.82 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (br. s, 1H) 4.90 (s, 2H)
 - d) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソ-6, <math>7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩
- 10 N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6ーオキソー6, 7-ジヒドロー1H-プリンー8-イル]ピペリジンー3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例242f、g)と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

25

15 δ 1.60-1.77 (m, 2H) 1.81 (s, 3H) 1.84-2.00 (m, 1H) 2.02-2.12 (m, 1H) 2.60 (t, J=5Hz, 3H) 3.17-3.40 (m, 3H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.79 (d, J=12Hz, 1H) 5.00-5.15 (m, 2H) 9.01 (br. s, 2H)

実施例255. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン

20 -2-イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

N- [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6,7-ジヒドロー1H-プリンー8-イル] ピペリジンー3ーイル<math>]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル20mg、2-ヒドロキシベンツアミド20mg、無水炭酸カリウム20mg、N-メチルー2-ピロリドン0.3mlの混合物を80℃の油浴中4時間攪拌した。以下実施例242f、g)と同様に合成した。

<u>ミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t</u> ーブチルエステル

室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダブ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩0.4 5 48gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液にトリエチルアミン0.2 99g、4-ジメチルアミノピリジン0.023g、および二炭酸ジーtーブチル0.645gを加え、5時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの5N水溶液2mlを加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液100mlに注ぎ、有機層を水100mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0.298gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br. s, 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダ 20 ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステル0.010gのN, N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液に炭酸カリウム0.005gおよび3-ブロモー1-プロピン0.003mlを加え、室温で10時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1ml、水1mlを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン0.5mlおよびトリフルオロ酢酸0.5 mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用

実施例262.[3-(2-ブチニル) -4-オキソ-2-(ピペラジン-1
-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] 酢
酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ 5 У[4,5-d] ピリダジンー2-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359.13 (MH+-CF₃COOH)

実施例263.3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピ10ペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

15 様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377.34 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 264. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d]ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩

20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダ ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 393.32 (MH⁺-CF₃COOH)

25 <u>実施例265</u>. 3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソー2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, <math>5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]

実施例 268. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-トリフルオロメチルベンジル)-3,5-ジヒドロイミダブ <math>[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダ 5 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-(トリフルオロメチル) ベンジルブロマイドを用いて実 施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 431.21 (MH+-CF₃COOH)

実施例269.3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-10(3-トリフルオロメチルベンジル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1Hーイミダゾ [4,5-d]ピリダジンー2ーイル]ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイドを用いて実

MS m/e (ESI) 431.23 (MH+-CF₃COOH)

15 施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

実施例 270. 3-(2-ブチニル)-5-(2-ニトロベンジル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-ニトロベンジルブロマイドを用いて実施例258bと同 様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 408. 25 (MH⁺-CF₃COOH)

25 実施例271. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-d] ピリダジン-5-イル

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-4ル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 258 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421.31 (MH⁺-CF₃COOH)

5 実施例275. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン -1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル メチル] フラン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1Hーイミダ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

10 チルエステルおよび5- (ブロモメチル) フラン-2-カルボン酸エチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 425. 30 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例276. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル)]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ

15 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1 Hーイミダ ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブ チルエステルおよび2-ブロモ-2'-ニトロアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

20 MS m/e (ESI) 436. 28 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 277. 4-[2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-d] ピリダジン-5

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-イミダ 25. ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-ブロモー4'-シアノアセトフェノンを用いて実施例2 実施例 281. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダブ [4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダ
 5 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-(クロロメチル) ピリジン塩酸塩を用いて実施例258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 364. 24 (MH⁺-2CF₃COOH)

実施例282.3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-10(ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび<math>3-(クロロメチル) ピリジン塩酸塩を用いて実施例258 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 364.30 (MH⁺-2CF₃COOH)

15

実施例283. $3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>\begin{bmatrix} 4,5-d \end{bmatrix}$ ピリダン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび4-(クロロメチル) ピリジン塩酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 364. 26 (MH⁺-2CF₃COOH)

25 実施例 284. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-2- (ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダ ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブ チルエステルおよび3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジンを用いて実施 例 <math>258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS m/e (ESI) 394.30 (MH+-CF₃COOH)

実施例288. 6-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-d] ピリダジン-5-イル メチル] ニコチン酸メチルエステル ビストリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ
10 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ
チルエステルおよび6- (クロロメチル) ニコチン酸メチルエステルを用いて実
施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 422.31 (MH+-CF3COOH)

 実施例289.
 5-(6-アミノピリジン-3-イルメチル)-3-(2-ブ

 15
 チニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5]

 -d] ピリダジン-4-オン
 トリフルオロ酢酸塩

20 ル) ピリジンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 379.31 (MH+-CF₃COOH)

実施例290. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d] ピリダジン-5-イル メチル]-3-シアノ-5-エトキシ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ

25 酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダ

ゾ $\begin{bmatrix} 4 & 5 - d \end{bmatrix}$ ピリダジン-2 - 4ル $\end{bmatrix}$ ピペラジン-1 - 2ルボン酸 t - 7 チルエステルおよび4 - 7ロモメチル-5 - 5アノ-2 - 2 トキシ-N - 3 インツアミドを用いて実施例258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 489.35 (MH⁺-CF₃COOH)

5 実施例294. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン -1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル メチル]-2-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-) f=n) -7- -7+ -7- -7+

施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 406. 15 (MH+-CF₃COOH)

10

実施例295. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジンー5-イル

15 メチル] - 5 - フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-イミダ ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび2-ブロモメチル-5-フルオロベンゾニトリルを用いて実 施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

20 MS m/e (ESI) 406. 16 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例296. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン -1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル
 メチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ
25 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ
チルエステルおよび4-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブ チルエステルおよび3-(ブロモメチル)-2-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例<math>258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS m/e (ESI) 384. 22 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例300. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フルオロピリジン-4-イ ルメチル) -2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ 10 ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび4-(ブロモメチル)-2-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 384. 20 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例301.3-(2-ブチニル) -5-(6-フルオロピリジン-2-イ5ルメチル) -2-(ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-(ブロモメチル)-6-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 384.22 (MH+-CF3COOH)

20

実施例 $3 \ 0 \ 2$. $2 - [3 - (2 - \textit{j} f = \textit{l} \nu) - 4 - \textit{j} f + \textit{j} v - 2 - (ピペラジン - 1 - \textit{j} \nu) - 3$, 4 - j v +

25 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ ブ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブ

MS m/e (ESI) 406. 31 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例305.
 3-[3-(2-ブチニル) - 4-オキソ-2-(ピペラジン

 -1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル

 メチル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

5 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.010gのN,N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液に炭酸カリウム0.005gおよび3-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステル0.

008gを加え、室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1m1、水1m

- 10 1を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール1.0 mlに溶解し、水酸化ナトリウムの5N水溶液0.1 mlを加え、20時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチル1 ml、水1 mlを加え濃塩酸で酸性に戻し、分液し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン0.5 mlおよびトリフルロ酢酸0.5 mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィ
- 15 ー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.008 g を得た。

MS m/e (ESI) 407.29 (MH+-CF3COOH)

実施例306. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジン-5-イル

20 メチル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1H-イミダゾ [4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例305と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS m/e (ESI) 407.30 (MH⁺−CF₃COOH) 実施例307. 5- [3-(2-ブチニル) -4-オキソ-2-(ピペラジン δ 3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 311.24 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例309. 3ーベンジルー5ーメチルー2ー(ピペラジンー1ーイル)ー3,5ージヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジンー4ーオントリフルオロ</u>

酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル

3 ーベンジルー2 ー(ピペラジンー1ーイル)ー3,5 ージヒドロイミダゾ[4,5 ー d] ピリダジンー4ーオン トリフルオロ酢酸塩を実施例258a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m,

15 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br. s, 1H)

b) 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 4-(1-ベンジル-7-オキソー6,7-ジヒドロー1 Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス

20 テルとヨウ化メチルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た ¹H-NMR (CD₃0D)

δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 325.01 (MH⁺-CF₃COOH)

25実施例310.3ーベンジルー5ー(2ーオキソー2ーフェニルエチル) - 2- (ピペラジン-1ーイル) -3, 5ージヒドロイミダブ [4, 5-d] ピリダ

処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 3.21-3.24 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.37 (t, J=5.8Hz, 2H) 4.64 (t, J=5.8Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 6.86-6.94 (m, 3H) 7.07-7.34 (m, 7H) 8.21 (s, 1H)

5 MS m/e (ESI) 431.57 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 313. 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2- プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4]

10 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび3-ブロモ-1-プロピンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349.31 (MH+-CF₃COOH)

実施例314. [3-ベンジルー4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)

15 <u>-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル]アセトニト</u> リル トリフルオロ酢酸塩

4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよびプロモアセトニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記 化合物を得た。

MS m/e (ESI) 350. 30 (MH+-CF₃COOH)

実施例 315. 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル) -2-(ピペラジン-1-イル) -3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

25 4-[1-ベンジル-7-オキソー6, 7-ジヒドロー<math>1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス

MS m/e (ESI) 459.34 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例319. 2-[3-ベンジル-4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

5 4-[1-ベンジル-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダゾ[4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 326. 33 (MH⁺-CF₃COOH)

 10
 実施例320.
 5ーメチルー2ー (ピペラジンー1ーイル) ー3ー (2ープロピニル) ー3, 5ージヒドロイミダゾ [4, 5ーd] ピリダジンー4ーオントリフルオロ酢酸塩

4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび3-ブロモ-1-プロピンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 2.99 (t, J=3.3Hz, 1H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.75 (d, J=3.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

20 MS m/e (ESI) 273.1 (MH+-CF₃COOH)

実施例321. 3-(2-ブテニル)-5-メチルー2-(ピペラジン-1- イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジンー4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- (6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5 25 -d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステ ルおよび1-ブロモ-2-ブテンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記 δ 1.75 (s, 3H) 1.83 (s, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.52-3.57 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 5.00 (d, J=6.8Hz, 2H) 5.40-5.45 (m, 1H) 8.17 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303.27 (MH+-CF₃COOH)

 実施例324.
 3ーシクロプロピルメチルー5ーメチルー2ー (ピペラジンー

 1ーイル) -3,5ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4ーオン ト

 リフルオロ酢酸塩

4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよびシクロプロピルメチルブロマイドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

10

δ 0.44-0.55 (m, 4H) 0.81-0.85 (m, 1H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.39 (d, J=6.6Hz, 2H) 8.21 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 289.25 (MH*-CF₃COOH)

- 20 ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロ-1Hーイミダ ブ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-ブロモー2'ーニトロアセトフェノンを用いて実施例2 58bと同様に処理し、標記化合物を得た。
- 25 1 H-NMR (CDC1 $_{3}$)
 - δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.37-3.44 (m, 4H) 3.50-3.55 (m, 4H)

ルボニルー4ーホルミルー1 Hーイミダゾールー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル0.050gのテトラヒドロフラン3ml溶液にメチルマグネシウムブロマイドの0.3Mテトラヒドロフラン溶液0.5mlを加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液10mlを加え、酢酸エチル30mlで抽出した。有機層を水10mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(1:1)溶出分画より標記化合物0.049gを得た。

「H-NMR(CDC1₃)

- 10 δ 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.47 (d, J=6.9Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.22 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 3.84 (d, J=6.9Hz, 1H) 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.78 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.12 (quint, J=6.9Hz, 1H)
 - b) 4-[4-rセチル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー<math>1H-1 1H-1 1H-1
- 15 テル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾールー2-イル] ピペラジンー<math>1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例115gと同様に処理し、標記化合物を得た。 $^{1}H-NMR$ (CDC1。)

- 20 δ 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.53 (s, 3H) 3.14-3.18 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.77 (q, J=2.3Hz, 2H)
 - c) 3-(2-ブチニル)-5,7-ジメチル-2-(ピペラジン-<math>1-4ル)-3,5-ジヒドロイミダブ[4,5-d]ピリダジンー4-オン トリフルオ
- 25 口酢酸塩

4-[4-アセチルー1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー<math>1H

シフェニルメチル) -1 H - イミダゾール-2 - イル] ピペラジン-1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 1 1 5 g と同様に処理し、標記化合物を得た。 1 H-NMR (CDC1。)

- δ 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.28 (m, 5 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.88 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.43 (t, J=8.1Hz, 2H) 7.55 (t, J=8.1Hz, 1H) 7.92 (d, J=8.1Hz, 2H)
 - c) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-4-フェニル-6,7-ジヒ ドロー1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 10 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-(1-ヒドロキシフェニルメチル)-1H-イミダゾールー2-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルおよびヒドラジンを実施例115hと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- 15 8 1.50 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.63-3.67 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.40-7.50 (m, 3H) 8.34 (d, J=8.1Hz, 2H) 10.70 (s, 1H) d) 3-(2-ブチニル)-7-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ 酢酸塩
- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー4-フェニルー6,7ージヒドロー1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジンー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステルを実施例115iと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349.30 (MH⁺-CF₃COOH)

25 <u>実施例328. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-7-フェニル-2-(ピ</u>ペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-

- <u>イル)-7-トリフルオロメチル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]ピ</u> リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩
- a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) <math>-1H-イミダゾール-2-イル]
- 5 <u>ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル</u>

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4
-ホルミルー1Hーイミダゾールー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 t
ーブチルエステル0.155gのN,Nージメチルホルムアミド3ml溶液に亜鉛0.065gおよびトリフルオロヨウ化メチル0.200gのN,Nージメチルホルムアミド2ml溶液を加え、超音波の照射下で30分攪拌した。酢酸エチル30mlおよび塩化アンモニウムの5%水溶液30mlを加え、有機層を水20mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液20mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(1:9)溶出分画より、標記化合物0.01

¹H-NMR (CDC1₂)

δ 1.39 (t, J=6.9Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.15-3.26 (m, 4H) 3.55-3.60 (m, 4H) 4.34 (qq, J=10.2, 6.9Hz, 2H) 4.53-4.64 (br. s, 1H) 4.83 (qq, J=17.6, 2.4Hz, 2H) 5.39-5.47 (br. s, 1H)

 20
 b) 3-(2-ブチニル) -5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) -7

 ートリフルオロメチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン

 4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペ 25 ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.013gのジクロロメタン4ml溶液にデス-マーチン(Dess-Martin)試薬0.060gを加え、 ¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz, 1H)
- b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カロバモイルーヒドロキシメチル) -5-メトキシカルボニルー1H-イミダゾールー2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノーヒドロキシメチル)-5 -メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カル 10 ボン酸 t-ブチルエステル 0. 274gのメタノール8ml溶液に過酸化水素

30%水溶液3.2mlおよび28%アンモニア水3.2mlを加え15時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液100mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール一酢 15 酸エチル (1:9) 溶出分画より、標記化合物 0.039 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₂)

- δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br. s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)
- 20 c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニルー<math>1 H-1 H-1

0℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイルーヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニルー1H-イミダゾールー2-イル]ピペラジン-1 25 カルボン酸 t-ブチルエステル0.038gのジクロロメタン2m1溶液にトリエチルアミン0.051m1および三酸化硫黄ピリジン0.058gのジメチ

MS m/e (ESI) 330.18 (MH+-CF₃COOH)

 実施例333.
 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダブ [4,5-d] ピリダジン-4

 ーカルボニトリル
 トリフルオロ酢酸塩

5 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイルー6ーメチルー7ーオキソー6,7-ジヒドロー1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジンー2ーイル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.015gのジクロロメタン1ml溶液にトリエチルアミン0.030mlおよびオキシ塩化リン0.

10 フルロ酢酸 1 m 1 を加え、 1 時間後溶媒を減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体 クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸 含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.001 g を得た。

015mlを加え、15時間室温で攪拌した。ジクロロメタン1mlおよびトリ

¹H-NMR (CD₂OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.74-3.78 (m, 4H) 3.88 (s, 3H)

15 5.18 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 312. 25 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例334.
 3-(2-ブチニル)-7-ジメチルアミノ-5-メチル-2

 -(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダ

 ジン-4-オン
 トリフルオロ酢酸塩

20 <u>a) 1ーベンジルー7ークロロー5ーメチルー1,5ージヒドロイミダゾ[4,</u> 5-d] ピリダジンー4ーオン

1-ベンジル-7-クロロ-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダ ジン-4-オン (J. A. Carbon Journal of the Am erican Chemical Society, 80, p6083, 1 958; ジェー・エイ・カーボン ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミ カル・ソサイエティ、80、6083頁、1958) 1.035gのN, N- ピリダジンー4ーオン0.162gのテトラヒドロフラン4ml溶液に加え、15時間室温で攪拌した後、ヘキサクロロエタン0.540gのテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下した。4時間攪拌した後、塩化アンモニウムの5%水溶液30mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を水30mlと塩化ナトリウム飽和水溶液30mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(2:1)溶出分画より標記化合物0.094gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 2.68 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 5.60 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 10 3H)

d) 4-[1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ <math>[4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジ 2-1-カルボン酸 1-ブチルエステル

1 ーベンジルー2 ークロロー7 ージメチルアミノー5 ーメチルー1, 5 ージヒ15 ドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジンー4 ーオンを実施例116cと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₂)

δ 1.47 (s, 9H) 2.68 (s, 6H) 3.19-3.22 (m, 4H) 3.41-3.46 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 3H)

 20 e) 4-[7-ジメチルアミノー5-メチルー4-オキソー4,5-ジヒドロー1Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル

 4-[1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチルー4-オキソー4,5 ージヒドロー1Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン
 25 -1-カルボン酸 tーブチルエステル0.117gのテトラヒドロフラン5m 1溶液を液化アンモニア15mlに加え、還流下でリチウム0.009gを加え ジェアンークラウド・リーシェ カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリ、61、2563頁、1983) 0. 292gおよび4ーホルミルピペリジンー1ーカルボン酸 t ーブチルエステル 0. 426gのエタノール16m1溶液に塩化鉄(III) 2.71gを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、

5 濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニト リルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標 記化合物 0.061 g を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 2.06-2.17 (m, 2H) 2.28-2.35 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.29-3.35 (m, 1H)

10 3.50-3.56 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 8.28 (s, 1H)

b) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル

5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル))-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,

15 5-d] ピリダジンー4ーオン トリフルオロ酢酸塩を実施例258aと同様に 処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.50 (s, 9H) 2.00-2.16 (m, 4H) 2.85-2.99 (br. s, 2H) 3.23 (tt, J=11.9, 4.0Hz, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.11-4.40 (br. s, 2H) 8.39 (s, 1H) 13.90 (s, 1H)

20 c) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド <math>-1H-1 (24,5-d) ピリダジン-2-1ル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-メチルー7-オキソー6, 7-ジヒドロー1 H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー2-イル)ピペリジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステ

5 ルを実施例119dと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

ピリジン

ドライアイスーメタノール浴にて、3-(2-ブチニル)-4-クロロー3H-イミダゾ [4,5-c]ピリジン490mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液2.22mlを滴下し、-66℃以下で20分間攪拌した。得られた反応混合物をヘキサクロロエタン1.13gのテトラヒドロフラン2ml溶液に、内温が-63℃以下になるように滴下して、同浴で1時間40分攪拌して、飽和塩化アンモニア水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン一酢酸エチル2:1溶出分画より茶色油状物120mgを得た。

¹H-NMR (*d6*-DMSO)

δ: 1.78 (s, 3H) 5.29 (s, 2H) 7.70 (d, 上5.6Hz, 1H) 8.21 (d, 上5.6Hz, 1H) c) 4-[3-(2-ブチニル) -4-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c]

15 ピリジンー2-イル]ピペラジン-1—カルボン酸 t ーブチルエステル

 $3-(2-ブチニル)-2、4-ジクロロ-3H-イミダゾ <math>\begin{bmatrix} 4,5-c \end{bmatrix}$ ピリジン211mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル197mg、炭酸水素ナトリウム222mgをエタノールに溶解させ、80℃で30分、室温で3時間20分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。

20 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン一酢酸エチル3:1 溶出分画より、標記化合物244mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ: 1.52 (s, 9H) 1.87 (s, 3H) 3.47-3.49 (m, 4H) 3.65-3.68 (m, 4H) 4.94 (s,

25 2H) 7.41 (d, \(\mu = 5.2 \text{Hz}, 1\text{H}) 8.15 (d, \(\mu = 5.2 \text{Hz}, 1\text{H})

d) 3-(2-ブチニル) -5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) -3,

させた。反応液を氷水で冷却し、氷水250m1を加えた。反応液を減圧濃縮した後、アンモニアーメタノールの飽和溶液250m1を加え、20時間攪拌した。 酢酸エチル750m1を加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(1:1)溶出

5 分画より標記化合物 2.88gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 3. 29-3. 58 (br. s, 2H) 3. 84 (d, J=6. 3Hz, 2H) 4. 26-4. 37 (br. s, 1H) 5. 24 (d, J=11. 0Hz, 1H) 5. 29 (d, J=16. 0Hz, 1H) 5. 85-5. 98 (ddt, J=16. 0, 11. 0, 6. 5Hz, 1H) 6. 43 (d, J=6. 5Hz, 1H) 7. 66 (d, J=6. 5Hz, 1H)

10 <u>c) 1-アリルー4-クロロー1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリ</u> ジン-2-オン

N*4*-アリルー2-クロロピリジン-3,4-ジアミン2.88gのアセトニトリル溶液に炭酸N,N'-ジスシンイミジル4.46gのアセトニトリル400m1溶液を加え、70時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル500m1、水300m1に溶解し、有機層を1N塩酸100m1で2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100m1で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルージクロロメタン(1:1)溶出分画より標記化合物2.30gを得た。
「H-NMR(CDC1₃)

- 20 δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 1H) 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br. s, 1H)
 - d) 1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c] ピリジン-2-オン
- 1-アリルー4-クロロー1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン1. 05 g の N, N-ジメチルホルムアミド50 m1 溶液に炭酸カリ

gを加え、24時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を氷水50gに注ぎ、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(2:1)溶出分画より標記化合物0.13gを得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃)
 - δ 5.43 (s, 2H) 7.12 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.18 (d, J=6.5Hz, 1H)
 - g) 4-(3-ベンジル-4-クロロ-3H-イミダゾ <math>[4, 5-c] ピリジ 2-4 (2) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 10 3ーベンジルー2、4ージクロロー1,3ージヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジン0.127gのN,Nージメチルホルムアミド1m1溶液にピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル0.094gを加え、150℃で2時間 加熱した。酢酸エチル25m1を加え、有機層を水10m1で3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液10m1で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮
- - δ 1.44 (s, 9H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.49-3.53 (m, 4H) 5.53 (s, 2H) 7.08 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.14 (d, J=6.5Hz, 1H)
- 20 h) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ
 ゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩
 - 4-(3-ベンジルー4-クロロー3 H-イミダゾ [4,5-c] ピリジンー 2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.029 g σN , N-ジメチルホルムアミド2 m 1 溶液に水1 m 1 および35 % 塩酸1 m 1 を加え、
- 25 36時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用い

- δ 1. 43 (t, J=7. 0Hz, 3H) 1. 87 (t, J=2. 3Hz, 3H) 4. 46 (q, J=7. 0Hz, 2H) 4. 85 (q, J=2. 3Hz, 2H)
- c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1]H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ
- 5 ル·

2-プロモー1- (2-ブチニル)-5-シアノー1 H-イミダゾールー4-カルボン酸 エチルエステル2 1 . 7 g を実施例1 1 5 b と同様に処理し、標記化合物2 5 . 1 g を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- 10 δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)
 - d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミ ダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-

- 15 イミダゾールー2ーイル] ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル25.1gのエタノール500m1溶液に5N水酸化ナトリウム溶液16m1を加え、2時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル11および水500m1に溶解し、2N塩酸50m1を加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液200m1で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合
- 20 物23.2gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)
- e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H
 25 -イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル -10℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H

<u>ーブチルエステル</u>

5℃で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル 0. 243gのテトラヒドロフラン5m1溶液に水素化ナトリウム 0.038gを加えた。4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミルー1H-イミダゾールー2-イル]ピ ペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.310gのテトラヒドロフラン5m1を加え、30分攪拌した。酢酸エチル 50m1および 0.1N水酸化ナトリウム 25m1を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(3:7)溶出分画より標記化合物 0.380gを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1. 33 (t, J=7. 4Hz, 3H) 1. 50 (s, 9H) 1. 86 (t, J=2. 3Hz, 3H) 3. 19-3. 23 (m, 4H) 3. 55-3. 59 (m, 4H) 4. 25 (q, J=7. 4Hz, 2H) 4. 59 (q, J=2. 3Hz, 2H) 6. 70 (d, J=15. 8Hz, 1H) 7. 50 (d, J=15. 8Hz, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)
 15 -1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルを実施例338dと同様に処理し標記化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H)
 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)
 i) 4-[1-(2-ブチニル) -5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル) -1 H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-

25 ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カル

- 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルを実施例332bと同様に処理し標記化合物を得た。 $^{1}H-NMR$ (CDC1。)
- 5 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H)
 4.68 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.90 (br. s, 1H) 6.36 (br. d, J=14.8Hz, 1H) 6.92 (br. d,
 J=8.4Hz, 1H) 7.45 (br. s, 1H) 7.52 (m, 1H)
 - 1) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒド 2-1
- 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイルー1H-イミダゾールー2-イル]ピペラジンー1ーカルボン酸 t-ブチルエステル0.0075gのエタノール0.3m1溶液に5N塩酸0.1m1を加え、15時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.0043gを得た。
 - δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.60 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.1Hz, 1H) MS m/e (ESI) 272.32 (MH+-CF₃COOH)
- 20実施例339.3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジン-4ーオントリフルオロ酢酸塩
 - a) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ <math>[4,5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-
- 25 ブチルエステル

¹H-NMR (CD₃OD)

3-(2-ブチニル) -2-(ピペラジン<math>-1-イル) -3, 5-ジヒドロイ

2H) 4. 44 (t, J=5.5Hz, 2H) 5. 16 (q, J=2.4Hz, 2H) 6. 59 (d, J=6.1Hz, 1H) 6. 87-6. 91 (m, 3H) 7. 20-7. 24 (m, 2H) 7. 50 (d, J=6.1Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 392. 34 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例341. 3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソー2-フェニルエチ</u>

5 ル) -2-(ピペラジン-1-イル) -3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー4,5-ジヒドロー3H-イミダ ゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処

¹H-NMR (CD₃OD)

10

理し、標記化合物を得た。

δ 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

15 MS m/e (ESI) 392.34 (MH⁺-CF₃COOH)

4-[1-(2-) f=n) -7- オキソー6, 7- ジヒドロー1 H- イミダ 20 y [4, 5- d] ピリジンー2- イル] ピペラジンー1- カルボン酸 t- ブチルエステルおよび2- ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.78 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 5.14 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.47 (s, 2H) 6.67 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.46 (td, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.60 (td, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.2, 1H) 7.80 (dd, J=7.2, 1H) 7.80 (dd, J=7.2,

6時間室温で攪拌した。酢酸エチル300mlを加え、有機層を水100mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(2:3)溶出分画より標記化合物4.357gを得た。

5 ¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.06-3.11 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.74 (s, 2H) 5.19 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.31 (br. d, J=4.1Hz, 1H) 7.37 (t, J=7.2Hz, 4H) 7.44 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=7.2Hz, 4H) 9.28 (br. d, J=4.1Hz, 1H)

10 c) 4-[4-(t-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2- ブチニル)-5-メチルスルファニルカルボニミドイルー<math>1H-イミダゾールー2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 1 ーカルボン酸 t ーブチルエステル4.351gのジクロロメタン100ml 溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム1.23gを加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル300mlを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液100mlと塩化アンモニウム飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。標記化合物4.439gを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (br. s, 3H) 2.36 (br. s, 3H) 3.11-3.15 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.63 (br. s, 2H) 4.66 (br. s, 2H) 7.37 (t, J=7.2Hz, 4H) 7.44 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=7.2Hz, 4H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチルスルフ
 25 アニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン
 酸 t-ブチルエステル

エステル0.174gのジクロロメタン2ml溶液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.079gおよび4-[1-(2-ブチニル)-4-ホルミルー5-メチルスルファニルカルボニルー1H-イミダゾールー2ーイル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.194gのジクロロメタン5mlを加え、16時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(3:2)溶出分画より標記化合物0.147gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H)

 10 3.83 (s, 3H) 5.04 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.46 (s, 2H) 7.33-7.38 (m, 3H) 7.41 (s, 1H) 7.45-7.48 (m, 2H)
 - g) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー6-トリメトキシメチルー4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン <math>-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 2素の雰囲気下、メタノール2m1にナトリウム0.023gを加え、水素の発生が終わったら2-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5,6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル 0.147gのメタノール2m1溶液を加えた。16時間室温で攪拌した後、酢酸エチル40m1、塩化アンモニウムの5%水溶液20m1および1N塩酸1m1を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物0.108gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

25 δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.20 (s, 9H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H) 5.07 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.82 (s, 1H) 8.60 (br.s, 1H)

3.94 (s, 3H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 344.30 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 4 5. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5 - c] ピリジン - 6 - c

5 カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例344で二等分した残りの有機層を窒素気流で濃縮し、残渣を28%アンモニア水1mlで処理し、48時間封管で加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、以降実施例115iと同様に処理し、標記化合物0.010gを得た。
MS m/e (ESI) 329.32(MH⁺-CF₃COOH)

10実施例346.3-(2-ブチニル) -4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル) -2-(ピペラジン-1-イル) -4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー6ートリメトキシメチルー4,5
 15 -ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジンー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステルおよび2ープロモアセトフェノンを実施例344と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 448.31 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例347.3-(2-ブチニル)-5-(2-シアノベンジル)-4-オ20キソー2-(ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー6-トリメトキシメチルー4,5 -ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジンー2-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを

25 実施例344と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 445. 32 (MH⁺-CF₃COOH)

リダジン-4-オン0.033gを得た。

3-(2-ブチニル) -2-クロロー5-メチルー3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー<math>4-オン

¹H-NMR (CDC1₃)

¹H-NMR (CDCl₃)

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.90 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

10 <u>b) 4-[1-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒド</u> <u>ロー1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カ</u> ルボン酸 <u>t-ブチルエステル</u>

ブチルエステルを実施例119cと同様に処理し、標記化合物を得た。

 δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.30-3.34 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 3.90 (s, 3H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)

c) 1-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-1,

 20
 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸

 塩

4-[5-メチル-1-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例115iと同様に処理し、標記化合物を得た。

25 ¹H-NMR (CD₃OD)

 δ 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.86 (s, 3H)

MS m/e (ESI) 315. 27 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例352. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(1, 2, 3, 6-</u> <u>テトラヒドロピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]</u> ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

5 <u>a) 5-メチルー2-(ピリジン-4-イル)-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d] ピリダジン-4-オン</u>

4,5-ジアミノ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン0.560gと 4-ピリジンカルバルデヒド0.535gをニトロベンゼン10mlに加え、窒素の雰囲気下で3時間190度で加熱した。反応液を冷却し、沈殿物を濾取し、

10 標記化合物 0.381 gを得た。

¹H-NMR (d₆DMSO)

 δ 3.78 (s, 3H) 8.14 (d, J=6.0Hz, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.76 (d, J=6.0Hz, 2H) MS m/e (ESI) 228.1(MH⁺)

- b) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-3,
- 15 <u>5ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4ーオン</u>

5-メチルー2-(ピリジンー4-イル) -1, 5-ジヒドローイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー4-オンおよび2-ブチニルブロマイドを実施例1 1 9 d と同等に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- 20 δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.37 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.89 (d, J=6.1Hz, 2H) 8.32 (s, 1H) 8.85 (d, J=2.3Hz, 2H)
- 25 3- (2-ブチニル) -5-メチル-2-(ピリジン-4-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン0. 045gとp-メト

-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3- (2-ブチニル) -2- [1- (4-メトキシベンジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダ ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン0. 033gの1, 2-ジクロロエタン 2m1溶液にクロロギ酸 (1-クロロエチル) 0. 10m1を加え、90分加熱 還流した。メタノール5m1を加え、さらに4時間加熱還流した後、溶媒を減圧 濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0. 010gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

10 δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.89-2.94 (m, 2H) 3.52 (t, J=6.2Hz, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (q, J=2.8Hz, 2H) 5.27 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.67 (m, 1H) 8.30 (s, 1H) MS m/e (ESI) 284.22 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例79	0.0357	
実施例82	0.161	
実施例83	0.0274	
実施例86	0.00408	
実施例88	0.00289	
実施例98	0.00969	
実施例109	1.48	
実施例119	0.154	
実施例120	0.116	
実施例122	0.0153	
実施例129	0. 115	
実施例142	0.0685	
実施例146	0.0817	
実施例159	0.0377	
実施例229	0.00897	
実施例230	0.000890	
実施例234	0.00174	
実施例235	0.00144	
実施例238	0.00119	
実施例243	0.00215	
実施例248	0.00640	
実施例266	0.00155	
実施例267	0.00722	
実施例297	0.00622	
実施例311	0.0775	
L		

0 m g / k g) 投与群のAUC₀₋₁₂₀) / (0.5% MC溶液投与群のAUC₀₋₁₂₀-NVP DPP728 (10mg/kg) 投与群のAUC₀₋₁₂₀) X 1 0 0

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記のin vi vo実験によって、経口投与により、 $0.1\sim10\ (mg/kg)$ の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

[試験例3]

10 in vivo 試験における投与タイミング許容性

食後高血糖是正のための薬剤は、理想的には食事直前の服薬でも、食事の1時間前の服薬であっても同等な食後高血糖改善作用をもたらすことが求められる。 このことにより服薬タイミングの許容性を広げ、さらに確実な薬効が期待できる 優れた薬剤となる。

15 方法:

試験例2で示した in vivo 試験(0.5時間前投与)とあわせて、

- 1. グルコース負荷(2g/kg)と同時に被検化合物を投与(被検化合物を0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを等容量のグルコース溶液と混合し、1 0ml/kgの用量で経口投与)
- 20 2. グルコース負荷(2g/kg)の1時間前に被検化合物を投与(グルコース溶液の経口投与の1時間前に、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被検化合物を経口投与する。いずれも10m1/kgの用量で経口投与)

の各試験を行った。各試験において、それぞれの耐糖能改善度を算出し、好ましくは3倍以内の投与量の差で同等の改善度を示すこと、最も好ましくは同一投与

25 量で同等の改善度を示すことで投与タイミング許容性を判断することができる。 本発明にかかる代表的な化合物(特に実施例82、119、120、122、2 合物の効果(in vivo試験)

動物:雄性 Zucker fa/fa ラット (日本チャールス・リバーより購入)

方法:

[被検化合物の調製及び投与]

被検化合物は、0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を5mL/kgの容量で経口投与し、その0.5時間後に、グルコース溶液を5mL/kgの容量で経口投与した。グルコースは、2g/kgの用量で経口投与した。

[採血方法および血糖、インスリン及びGLP-1の測定]

- 化合物または0.5%MC溶液の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷後0.5、1、2、3時間のポイントにおいて、無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250μLをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離(10000g、2分、4℃)して得られた上清中のインスリン及びGLP-1をそれぞれ、インスリン測定キット(森永生科学研究所)とActive GLP-1 ELISAキット(Linco)を用いて測定した。同時に、血液10μLを採血し、0.6M過塩素酸溶液140μLと混合する。遠心分離(3000g、10分、4℃)して得られた上清をグルコースCIIテストワコー(和光純薬工業)を用いて測定した。グルコース負荷後3時間のポイントは、血糖のみを測定した。
- 20 結果:
 - 0.5%MC溶液及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から3時間後までの血糖ー時間曲線下面積(AUC_{Glu(0-3h)} Area Under the Curve)、インスリンー時間曲線下面積(AUC_{ins(0-2h)})及びGLP-1ー時間曲線下面積(AUC_{GLP-1(0-2h)})を算出した。0.5%MC溶液投与群のAUCを100%としたときの、被検化合物による耐糖能の変化、インスリンレベルの変化及びGLP-1レベルの変化を以下の式で計算した。

CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	СНС	Tranylcypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	АНМС	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

また、基質および代謝物を表わすのに用いた略号を表3に示す。

表3

877 8 M 199	
CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
L	- 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.

5 <試験結果>

[試験例7]

<hERG チャネル電流の抑制>

- (1) hERG チャネル電流に対する抑制作用を論文 [Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74, 230-241 (1998)]を参考に評価した。
 - (2) 本実験は、hERG チャネル遺伝子 (subtype 1) を組み込んだ HEK-298 細胞 (当社にて細胞株を確立) を用いて行った。

製造例1. a)

製造例1. b)

製造例1. c)

製造例1. d)

製造例2. a)

製造例2. b)

製造例2. c)

製造例2. d)

実施例 3.c)

実施例3.d)

実施例3.e)

実施例3.f)

実施例4. a)

実施例4.b)

実施例4. c)

$$\bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{N=1}^{N} \bigcup_{N=0}^{N-1} \bigcup_{N=0}^{N} \bigcup_$$

実施例4. d)

実施例5.

実施例6.

実施例18.

実施例19.

実施例20.

実施例21.

実施例22.

実施例23.

実施例24.

実施例25.

実施例26.

実施例27.

実施例28.

実施例29.

実施例42.

実施例43.

実施例44.

実施例45.

実施例46.

実施例47.

実施例48.

実施例49.

実施例50.

実施例51.

実施例52.

実施例53.

実施例65.

実施例66.

実施例 6 7.

実施例68.

実施例69.

実施例70.

実施例72.

実施例74.

実施例86.c)

実施例86.d)

実施例86.e)

実施例87.

実施例88.

実施例89.

実施例90.

実施例91.

実施例92.

実施例93.

実施例94.

実施例95. a)

実施例95.b)

実施例105.

実施例106. a)

実施例106.b)

実施例107.

実施例108.

実施例109. a)

室施例109.b)

実施例109. c)

実施例110.

実施例111.

実施例112.

実施例113.

実施例114.

実施例117.

実施例118. a)

実施例118.b)

実施例119. a)

実施例119.b)

実施例119. c)

実施例119. d)

実施例119. e)

実施例120. a)

実施例120.b)

実施例120.c)

実施例121

実施例134.

実施例135.

実施例137.

実施例140.

実施例141.

実施例143.

実施例144.

実施例145.

実施例158.

実施例159.

実施例160.

実施例161.

実施例162.

実施例163.

実施例164.

実施例165.

実施例166.

実施例167.

実施例168.

宝旃例169.

実施例182.

実施例183.

実施例184.

実施例185.

実施例186.

実施例187.

実施例188.

実施例189.

実施例190.

実施例191.

実施例192.

実施例204.

実施例205.

実施例206.

実施例207.

実施例208.

$$\begin{array}{c|c} & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ &$$

実施例209.

実施例210.

実施例211.

実施例212.

実施例223.b)

実施例224.

実施例225.

実施例226.

実施例227.

実施例228.

実施例229. a)

実施例229.b)

実施例230.

実施例231.

実施例232.

実施例233.

実施例241.

実施例242. a)

$$\text{Olympian} \text{Polympian}$$

実施例242.b)

$$\underset{H}{\overbrace{\bigcap}}\underset{N}{\overbrace{\bigcap}}_{0}\underset{C}{\underbrace{\bigvee}}$$

実施例242. c)

実施例242. d)

実施例242. e)

実施例242. f)

実施例242. g)

実施例243.

実施例244. a)

実施例244.b)

実施例245.

実施例246. a)

実施例246.b)

実施例255.

実施例256.

実施例257.

実施例258. a)

実施例258.b)

実施例259.

実施例260.

実施例261.

実施例262.

実施例263.

実施例264.

実施例265.

実施例266.

実施例267.

実施例282.

実施例283.

実施例284.

実施例285.

実施例286.

実施例287.

実施例288.

実施例289.

実施例290.

実施例291.

実施例292.

実施例293.

実施例294.

実施例295.

実施例309. a)

実施例309.b)

実施例310.

実施例311.

実施例312.

実施例313.

実施例314.

実施例315.

実施例316.

実施例317.

実施例318.

実施例319.

実施例320.

実施例327. d)

実施例328.

実施例329.

実施例330.

実施例331.a)

実施例331.b)

353

実施例332.b)

$$0 \\ H_0 \\ H_2 \\ N \\ 0$$

実施例332.c)

実施例332. d)

実施例332. e)

生施例333

実施例334. a)

実施例337.a)

実施例337.b)

実施例337.c)

実施例337. d)

実施例337.e)

実施例337. f)

実施例337.g)

$$\underset{N}{\overset{\text{CI}}{\longrightarrow}}\underset{N}{\overset{N}{\longrightarrow}}\underset{N}{\overset{N}{\longrightarrow}}\underset{0}{\overset{N}{\longrightarrow}}$$

実施例337. h)

実施例338. a)

実施例338.b)

実施例338. c)

実施例338. d)

実施例338.e)

実施例338.f)

実施例343. c)

実施例343. d)

実施例343. e)

実施例343. f)

実施例343.g)

実施例343. h)

実施例344.

実施例345.

実施例346.

実施例347.

実施例348.

実施例349.a)-1

産業上の利用可能性

本発明により、DPPIV阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、 5 肥満治療剤、高脂血症治療剤、AIDS治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 Z^2 が

5 式 $-CR^2$ =である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって $5\sim7$ 員環を形成しても良い。

- 10 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 C_{2} - C_{2} - C_{2} - C_{3} - C_{4} - C_{5} - C_{5} - C_{6} - $C_{$
- 15 NR B1 -R B2 (式中、R B1 およびR B2 はそれぞれ独立して水素原子または C1 - 6 アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $^{-CO-R}$ B B3 (式中、R B3 は4 $^{-8}$ 8員へテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $^{-CO-R}$ B 4 -R B5 および式 $^{-CH}$ 2-CO-R B4 -R B5 (式中、R B4 は単結合、酸素原子または式 $^{-NR}$ B 6 -を意味し、R B5 およびR B6 はそれぞれ独立して水素原子、 $^{C1-6}$ アルキル基、
- 20 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員へテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 25 2. T¹が置換基を有していてもよい式

ェニル基を意味する。)で表わされる基である請求項1~5のいずれか1項記載の 化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 7. Xが式 $-X^{11}-X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する; X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよ いフェニル基を意味する。)で表わされる基である請求項 $1\sim 5$ のいずれか1 項記 載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 8. 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を 2位に有していてもよいフェニル基である請求項 6 または7記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 9. Xが3-メチルー2-ブテンー1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である請求項1~5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 15 10. Xが2-ブチン-1-イル基である請求項1~5のいずれか1項記載の 化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 11. Z¹およびZ²のいずれか一方のみが窒素原子である請求項1~10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 12. Z^1 が窒素原子であり、 Z^2 が式 $-CR^2 = ($ 式中、 R^2 は請求項1記載の R^2 と同意義である。)で表わされる基である請求項 $1\sim 10$ のいずれか1 項記載 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 13. Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 $-CR^2 = ($ 式中、 R^2 は請求項1記載の R^2 と同意義である。)で表わされる基である請求項 $1\sim10$ のいずれか1項記載 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 25 14. R^1 が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ (式中、 A^{10} は、下記置換 基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味

 $NR^{c1}-R^{c2}$ (式中、 R^{c1} および R^{c2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{c3}-R^{c4}$ および式-C $H_2-CO-R^{c3}-R^{c4}$ (式中、 R^{c3} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{c5}-$ を意味し、 R^{c4} および R^{c5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を 意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- 16 置換基C群が、シアノ基、C、このアルコキシ基、C。こ
 - 16. 置換基C群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項 14 または 15 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 17. R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フ 10 ェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2 -イル基である、請求項 $1\sim1$ 3のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 18. R^1 が、メチル基または2-シアノベンジル基である、請求項 $1\sim 13$ のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 15 19. R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21}-A^{22}$ (式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する; A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $4\sim8$ 員 ヘテロ環式基、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい。)で表わされる基で

ある請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの "

25 水和物。

<置換基D群>

味する。

21. R^2 が、水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-A^{25}-A^2$ 6 (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A4}-$ を意味する; A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基)で表わされる基である請求項 $1\sim1$ 8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基D1群>

- 10 置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1ーイルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。
- 15 22. R²が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

$$A^{28}$$
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{28}
 A^{29}
 A^{27}
 A^{29}
 A^{27}
 A^{29}
 A^{27}
 A^{27}
 A^{28}

(式中、A²⁷は酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味する;

 A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味す 20 る。)で表わされる基である、請求項 $1\sim1$ 8のいずれか1項記載の化合物もしく はその塩またはそれらの水和物。

10

- 30. 請求項1記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。
- 31. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上 有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害が有効な疾患の治療または予防方法。
 - 32. 薬剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。
- 33. ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/07010

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category* Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. EP 206415 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 1-30,32-33 30 December, 1986 (30.12.86), & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A € NO 163956 B € NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines 1-30,32-33and hydrazones. IV. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyridazinone series", Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol.61, No.11, pages 2563 to 2566 Α BERRY D.A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine 1-30,32-33 via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase", Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.10, pages 2034 to 2037 Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

C (続き).	関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号		
A	EP 206415 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 1986. 12. 30 & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1~30, 32~33		
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. I V. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyr idazinone series" Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol. 61, No. 11, pp. 2563-2566	1-30, 32-33		
A	BERRY, D. A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase" Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol. 29, No. 10, pp. 2034-2037			
		·		
	•			
•				
	·			
-				
ļ				
,				
	•			
		•		

1	第1概	間求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)	
- (α	宋第3項 (PUII/条(2)(a)) の規定により この国際調本報告は次の型内によりを使りを使用する。	
	成しな	かった。	乍
		To make the contract of the co	
	1. <u>[X</u>	」請求の範囲 <u>31</u> は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、	
		請求の範囲31は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条 (2)	
1		(a) (i) 及びPCT規則39. 1 (i V) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行う	
1		ことを要しない対象に係るものである。	
1			
1	2. 🏻	請求の範囲 は 有音器が国際調査をすることができる。 は の は は は は は は は は は は は	
1	د٠ ⊔		ļ
ı		ない国際出願の部分に係るものである。つまり、	-
l			
			- 1
		·	1
			1
۱:	3. ∐		
		従って記載されていない。	
			1
	打欄	発用の単一件が存むしているしまった。 ()	4
ř	J II TIM	発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)	1
	次にi	述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。	7
١		こ	1
			1
			}
1	. 🔲	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の節用について作成した。	
		の範囲について作成した。	
_			
2	· 📙	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。	
		加調査手数料の納付を求めなかった。	
2	. П	小腹 1 % 八 m 水 冲力 com 水 一 m m m m m m m m m m m m m m m m m	
3	. Ц	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった水の調求の祭用のみについて作品と	
		付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。	l
			1
4		出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係るかの意味の禁門について作品した。	l
		されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。	
	,		
			į
:白:	hn alle 🖈	三年数的の目落のカナーに関する。	į
æ	出調性	手数料の異議の申立てに関する注意	
	님	追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。	
		1、18川間舎主列別が行り始付し仕た山底もよく田然市・ディット。	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN) MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

<u>C.</u> 関連する	こ. 関連すると認められる文献				
引用文献の	71 Modelly for Trans. An address NATIONAL No. 1	関連する			
カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号			
A	WO 02/002560 A2(NOVO NORDISK A/S)2002.01.10 & AU 2001068958 A5 & E	1-30, 32-33			
	P 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021	,			
	A				
PA	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.') 2002. 09. 06 & DE	1-30, 32-33			
	10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	00,02 00			
	•	,			
PA	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-30, 32-33			
	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	2 00,02 00			

区欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP03/07010

A. CLA	SSIFICATION OF SUBJECT MATTER							
Int	.Cl C07D471/04, 473/06, 473	/18, 473/22, 473/30 473	/// // // // // // // // // // // // //					
			3/04 3/04,					
-/-	498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00							
According	to International Patent Classification (IPC) or to bo	th national classification and IPC						
	OS SEARCHED							
Minimum	documentation searched (classification system follo	wed by classification symbols)						
1 1110	·CI CO/D4/1/04, 473/06, 473,	/18 /73/22 /72/24 /72	40. 487/04					
	· /	2202 31/514 26121/00	3/04, 3/06.					
3/10), 15/00, 19/10, 29/00, 35/00	, 37/02, 37/08, 43/00	,,					
Documenta	ation searched other than minimum documentation to	the extent that such documents are includ-	1 1 6 1					
l		that out a confidence are include	id in the fields searched					
-								
Electronic	data base consulted during the international search (name of data base and where proceed and						
0.11	CAULD (STN), REGISTR	Y(STN), MEDITNE(STN) BT	Carch terms used)					
EMBA	ASE (STN)	(I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	OSTS(SIM),					
ł								
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
Category*								
	Citation of document, with indication, where		Relevant to claim No.					
A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORD	ISK A/S),	1-30,32-33					
	10 January, 2002 (10.01.02)	y	2 30,32-33					
	& AU 2001068958 A5 & H	EP 1301187 A2	Ť					
	& BR 2001012123 A & U	JS 2002/161001 A1						
ĺ	a NO 2003000021 A		}					
P,A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER	R TNCELHETM DUADMA	1 20 20 25					
	KG.),	•	1-30,32-33					
	06 September, 2002 (06.09.0	2),	·					
	& DE 10109021 A1 & D	E 10117803 A1						
ł	& DE 10140345 A1 & U	S 2002/19820 A1						
P,A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDI	CV 7 /C)						
	16 January, 2003 (16.01.03)	.s. A/s),	1-30,32-33					
	& US 2003/105077 A1							
1		İ						
1		·						
× Further	documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	·					
	categories of cited documents:							
"A" documei	it defining the general state of the art which is not	"I" later document published after the inte	mational filing date or					
considere	ed to be of particular relevance ocument but published on or after the international filing	priority date and not in conflict with th understand the principle or theory under "Y" document of particular and the principle."	rliring the increasion.					
date	_	document of particular relevance; the c	laimed invention the					
'L" documer	It which may throw doubts on priority claim(s) or which is							
special n	establish the publication date of another citation or other eason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the c	laimed invention cannot be					
O" documen means	t referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	considered to involve an inventive step combined with one or more other such	documente cual					
P" documen	t published prior to the international filing date but later	combination being obvious to a nerson	skilled in the ort					
inan ine j	phonty date claimed	are a second state of the same patent is	·					
Date of the ac	tual completion of the international search	Date of mailing of the international search	h report					
4 ∪U	ne, 2003 (24.06.03)	08 July, 2003 (08.0°	7.03)					
ame and mai	ling address of the ISA/	Authorized officer						
Japan	ese Patent Office							
acsimile No.		The last of the la						
		Telephone No.						
orm PCT/IS	A/210 (second shee ⁴ / 1998)							

- 23. R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項 $1\sim18$ のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 24. 前記一般式(I)記載の化合物が、
- 5 7-(2-ブチニル) -2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル) -1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン、
 - 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4-オン、
 - 2- (3-アミノピペリジン-1-イル) -3- (2-ブチニル) -5-メチ
- 10 $\nu 3$, $5 \vec{y} + \vec{y} = 1$, [4, 5 d]
- 15 および
 - 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物
- 20 25. 請求項1記載の化合物を含有する医薬。
 - 26. 請求項1記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼ I V阻害剤。
 - 27. 請求項1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。
 - 28. 請求項1記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。
 - 29. 請求項1記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、
- 25 骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患また はガンの、予防もしくは治療剤。

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ーNR^{D1}-R^{D2} (式中、R^{D1}およびR^{D2}はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式-CO-R^{D3}(式中、R^{D3}は4~8 員へテロ環式基を意味する。)で表わされる基および式-CO-R^{D4}-R^{D5}(式中、R^{D4}は単結合、酸素原子または式-NR^{D6}-を意味し、R^{D5}およびR^{D6}はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1ーイルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意

する;

 A^{11} は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する; A^{12} は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していても よい $5\sim1$ 0 員へテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を 有していてもよい $5\sim1$ 0 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基 C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項 $1\sim1$ 3 のいずれか 1 項記載 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

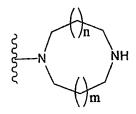
10 <置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ー $NR^{C1}-R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式 $-C_{15}$ $H_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{C5}-E$ 意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

15. R^1 が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい $5\sim1$ 0員へテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である、請求項 $1\sim1$ 3のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

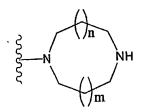
<置換基C群>

25 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式ー



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、 置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよい ピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基ま たは置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項1記載の化合 物もしくはその塩またはそれらの水和物。

'3. T¹が式



(式中、n およびmはそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。)で表わされる基、 10 アミノ基を有していてもよいアゼチジンー 1 ーイル基、アミノ基を有していても よいピロリジンー 1 ーイル基、アミノ基を有していてもよいピペリジンー 1 ーイル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパンー 1 ーイル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 4. T^1 がピペラジンー1-イル基または3-アミノピペリジンー1-イル基 である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 - 5. T^1 がピペラジン-1-イル基である請求項1記載の化合物もしくはその 塩またはそれらの水和物。
- 6. Xが式 $-X^1-X^2$ (式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよい メチレン基を意味する; X^2 は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置 20 換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフ

請求の範囲

1. 一般式

10

$$\begin{array}{c|c}
 & X \\
 & X \\$$

5 〔式中、T¹は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい 単環式または二環式である4~12員へテロ環式基を意味する;

Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい $5\sim10$ 員へテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する;

 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2$ =で表わされる基を意味する;

15 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる $1\sim3$ 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する;

A¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^A-、式-CO-NR^A-、

20 式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する; A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1 -6アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール基、 $4\sim8$ 員ヘテロ環式基、

実施例349. a)-2

実施例349.b)

実施例349.c)

実施例350.

実施例351.

実施例352. a)

実施例352.b)

実施例352.c)

実施例352.d)

実施例352.e)

実施例338.g)

実施例338.h)

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

実施例338. i)

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

実施例338. j)

実施例338. k)

実施例338.1)

実施例339. a)

実施例339.b)

実施例340.

実施例341.

実施例342.

実施例343. a)

実施例343.b)

実施例334.b)

実施例334. c)

実施例334. d)

実施例334. e)

実施例334. f)

実施例335. a)

実施例335.b)

実施例335. c)

実施例335. d)

実施例336.a)

実施例336.b)

実施例336.c)

実施例336.d)

実施例321.

実施例322.

実施例323.

実施例324.

実施例325. a)

$$\bigcup_{N=0}^{0} \bigvee_{N=0}^{N-1} \bigvee_$$

実施例325.b)

実施例326. a)

実施例326.b)

実施例326.c)

実施例327. a)

実施例327.b)

実施例327.c)

実施例296.

実施例297.

実施例298.

実施例299.

実施例300.

実施例301.

実施例302.

. 実施例303.

実施例304.

実施例305.

実施例306.

実施例307.

実施例308. a)

実施例308.b)

実施例270.

$$0 \stackrel{\text{\tiny $N+0$}}{\underset{\text{\tiny N}}{\bigvee}} \stackrel{\text{\tiny $N+0$}}{\underset{\text{\tiny N}}{\bigvee}} \stackrel{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\bigvee}} \stackrel{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\bigvee}} \stackrel{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\bigvee}} \stackrel{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\bigcup}} \stackrel{\text{\tiny N}}{\underset{\text{\tiny N}}{\underset{\tiny $N$$

実施例274.

実施例275.

実施例276.

実施例277.

実施例278.

実施例279.

実施例280.

実施例247.

実施例248. a)

実施例248. b)

実施例249.

実施例250.

実施例251.

実施例252.

実施例253.

実施例254. a)

実施例254.b)

実施例254.c)

実施例254.d)

実施例234.

実施例235. a)

実施例235. b)

実施例236.

実施例237.

実施例238. a)

実施例238. b)

実施例239.

実施例240. a)

実施例240.b)

実施例240.c)

実施例213.

実施例214.

実施例215.

実施例216.

実施例217.

実施例218.

実施例219.

実施例220.

里施例221

実施例222.

実施例223. a)

実施例193.

実施例194.

実施例195.

実施例196.

実施例197.

実施例198.

実施例199.

実施例200、201.

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & &$$

実施例202.

実施例203.

実施例170.

実施例171.

宝梅例172.

実施例173

実施例174.

実施例175.

実施例176.

実施例177.

実施例178.

実施例179.

実施例180.

実施例181.

実施例146.

実施例147.

実施例148.

実施例149.

実施例150.

実施例151.

実施例152.

実施例153.

実施例154.

実施例155.

実施例156.

実施例157.

実施例122.

実施例123.

実施例124.

実施例125.

実施例126

実施例127.

実施例128.

実施例129.

実施例130.

宇体例191

宝飾例132

宝施例133

実施例115. a)

実施例115.b)

実施例115. c)

実施例115. d)

実施例115. e)

実施例115. f)

実施例115. g)

実施例115.h)

実施例115. i)

実施例116. a)

実施例116. b)

実施例116.c)

実施例116. d)

実施例116. e)

実施例96. a)

実施例96.b)

実施例96.c)

$$\bigvee_{N}^{CN} \bigvee_{N}^{N} \bigvee_{N}^{N} \bigvee_{H-C1}^{NH}$$

実施例97.

実施例98.

実施例99. a)

実施例99.b)

実施例100. a)

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

実施例100.b)

実施例101.

実施例102.

実施例103. a)

実施例103.b)

実施例104.

実施例78.

実施例79.

実施例80.

実施例81.

実施例82.

実施例83. a)

実施例83.b)

実施例84.

実施例85.

実施例 8 6. a)

実施例86.b)

実施例54.

実施例55.

実施例56.

実施例57.

実施例58.

実施例59.

実施例60.

実施例61.

実施例62.

実施例63.

実施例64.

実施例30.

実施例31.

実施例32.

実施例33.

実施例34.

実施例35.

実施例36.

実施例37.

$$\mathsf{MeO_2C} \bigvee_{\mathsf{H}}^{\mathsf{N}} \bigvee_{\mathsf{N}}^{\mathsf{N}} \bigvee_{\mathsf{N}}^{\mathsf{N}} \bigvee_{\mathsf{N}}^{\mathsf{F}} \bigvee_{\mathsf{F}}^{\mathsf{O}} \mathsf{OH}$$

実施例38.

実施例40.

実施例41.

実施例7.

実施例8.

実施例9.

実施例10.

実施例11. a)-1

実施例11. a) -2

実施例11.b)

実施例12.

実施例13.

実施例14.

実施例15.

実施例16.

実施例17.

実施例1. a)

実施例1. b)

実施例1. c)

実施例1. d)

実施例1. e)

実施例1. f)

$$0 \xrightarrow{N} \xrightarrow{N} \xrightarrow{N} \xrightarrow{N} 0 \xrightarrow{N} 0 \xrightarrow{N} 0$$

実施例1.g)-1

実施例1. g) - 2

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

実施例1. h)

実施例2.

実施例3.a)

- (3) 実験の前日から数日前に、ポリリジンをコーティングしたガラスプレート上に細胞を蒔き、実験当日まで培養した。実験開始時に、細胞を蒔いたガラスプレートを電流測定用バスに移動した。hERG チャネル電流は、パッチクランプ法の膜電位固定法にて観察した。測定には、Axon Instruments の電流増幅装置を用い、電流の記録および解析にはAxon Instruments のp CLAMP ソフトウェアを使用した。
 - (4) hERG チャネル電流は、保持電位-80mV から+20mV へ 5 秒間、そして-50mV へ 4 秒間の脱分極パルスを 20 秒間隔で細胞に与え誘発した。正常溶液中で電流が安定した後に、種々の濃度の被検物質を含む溶液で灌流した。
- 10 (5) hERG チャネル電流の大きさには、-50mV に電位を戻した際に観察される末尾電流のピーク値を用いた。正常溶液にて記録された末尾電流のピーク値を 100%とし、各濃度の被検物質を添加した時の末尾電流のピーク値の変化より、被 検物質の hERG チャネル電流に対する抑制作用 (IC_{50}) を算出した。 <試験結果>
- 15 試験例 7 において本発明にかかる代表的な化合物(特に実施例 8 2、1 1 9、 120、 122、 229 および 267 からなる群から選ばれる化合物において、)について hERG チャネル電流に対する抑制作用を評価した結果、 30μ M以上の $1C_{50}$ 値を示した。
- 20 以下に、前記製造例および実施例中の化合物の構造式を示す。

- ・耐糖能の変化率(%) =被検化合物投与群のAUC_{0-3h}/(0.5% MC溶液投与群のAUC_{0-3h}) X100
- ・インスリン及びGLP-1レベルの変化率(%)=被検化合物投与群のAUC0-2h/(0.5% MC溶液投与群のAUC_{0-2h}) X100
- 5 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から(特に実施例82、 119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物に おいて)、上記のin vivo実験によって、経口投与により、0.1~10(m g/kg)の投与量で、インスリンの変化(%)とGLP-1レベルの変化(%) が100より高く、耐糖能の変化率(%)が100よりも低い化合物を見出した。

10

15

20

[試験例6]

<薬物代謝酵素(チトクロームP450)に対する評価>

P450組替え発現系と表 2、3記載の蛍光基質 (GENTEST 社)を用い、GENTEST 社が作成した Assay Procedure (WWW.gentest.com) に準じて、阻害活性 I C₅₀を算出した。評価した P450分子種は次の 5分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6,CYP3A4) である。実験条件を以下に示す。蛍光強度の測定にはプレートリーダー (PerSeptive Biosystems 社の CYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000) を用いた。阻害強度は、蛍光基質の代謝物が発する蛍光強度を指標に、1秒間に9回ずつ測定しその平均値を計算に用いた。

測定に用いた基質、代謝物、阻害剤、励起波長、蛍光波長を表 2 に示す。

表 2

p450 分子	基質	代謝物	阻害剤	励起波長	傾向波長
種				(nm)	(nm)
.CYP1A2	CEC	СНС	α-Naphthoflavone	409	460

29および267からなる群から選ばれる化合物)が、上記投与タイミング許容性があることを見出すことができた。

[試験例4]

5 目的:雄性Wistarラットの絶食時血糖に対する被検化合物の効果 (in vivo試験)

動物:雄性Wistarラット(日本チャールス・リバーより購入) 方法:

「被検化合物の調製及び投与」

10 被検化合物を 0. 5%メチルセルロース (MC)溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0. 5%MC溶液とし、5mL/kgの容量で経口投与した。

[採血および血糖の測定]

被検化合物または0.5%MC溶液の投与直前および投与後0.5,1及び315 時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液10 μ Lを採血し、0.6M 過塩素酸溶液 140μ Lと混合する。遠心分離(30000000、10分、4 \mathbb{C})して得られた上清をグルコース00 00 00 を用いて測定した。

結果:

- 20 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から(特に実施例82、 119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物に おいて)、上記のin vivo実験によって、経口投与により、 $10\sim30$ (mg/kg)の投与量で、いずれの採血ポイントにおいても、媒体対照群との間に、 血糖値に有意差を与えない化合物を見出した。
- 25 [試験例 5]

雄性 Zucker fa/fa ラット(肥満 2型糖尿病モデル動物)の耐糖能に対する被検化

実施例341 0.00732

[試験例2]

正常マウスの耐糖能に対する効果(in vivo試験)

動物:雄性C57BL/6Nマウス(日本チャールス・リバーより購入)

方法:

5 [被検化合物の調整及び投与]

被検化合物は、下表に示した用量で、0.5%メチルセルロース(MC)溶液に懸濁した。この被検化合物とNVP DPP728 (米国特許6011155号)の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を10mL/kgの容量で経口投与し、その30分後に、グルコース溶液を10mL/kgの容量で40投与した。グルコースは、2g/kgの用量で経口投与した。

「採血および血糖値の測定]

被検物質およびNVP DPP728の投与直前とグルコース溶液の投与直前 および投与後30、60、120分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷 つけわずかに出血させる。血液10μLを採取し、直ちに0.6M過塩素酸14 15 0μLに混合する。遠心分離(1500g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6 KR、ベックマン(株))して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテスト ワコー(和光純薬工業)を用いて測定した。

結果:

- 0.5 % MC溶液、NVP DPP728及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から120分後までの血糖ー時間曲線下面積(AUCo-120: Area Under the Curve)を算出した。0.5%MC溶液投与群のAUCo-120を100%、NVP DPP728(10mg/kg)投与群のAUCo-120を0%としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。
- 25 耐糖能改善度 (%) = (被検化合物のAUC₀₋₁₂₀-NVP DPP728(1

[試験例1]

DPPIV阻害作用の測定

反応用緩衝液(50 nM Tris-HCl pH7.4, 0.1 % BSA)にブタ腎臓より得られたDP P-IVを $10 \text{m}\mu/\text{m}$ Lになるよう溶解し、これを 110μ 1添加した。さらに薬物を 15μ 1添加した後、室温で20 分間インキュベーションし、2 mMに溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25μ 1(最終濃度0.33 mM)加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20 分とし、1 N リン酸溶液 25μ 1加え、反応を停止した。この405 n mにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め IC_{50} を算出した。

10

表1

実施例番号	I C ₅₀ (μM)			
実施例 1	0. 287			
実施例 4	0. 211			
実施例 7	0.401			
実施例 9	0.141			
実施例12	0.183			
実施例13	0.125			
実施例16	0.272			
実施例20	0.152			
実施例 2 2	0.170			
実施例29	0.310			
実施例53	0.0469			
実施例64	0.126			
実施例73	0.0334			
実施例76	0.0865			

キシベンジルクロライド $0.060\mu1$ をN,N-ジメチルホルムアミド<math>0.100mlに加え、窒素の雰囲気下、65度で4時間攪拌した。反応液を冷却し、 アセトン1mlとジエチルエーテル1mlを加え、沈殿物を濾取し、標記化合物 0.060gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

 δ 1.75 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.86 (s, 2H) 7.05 (d, J=8.3Hz, 2H) 7.54 (d, J=8.3Hz, 2H) 8.43 (s, 1H) 8.70 (d, J=6. 3Hz, 2H) 9. 24 (d, J=6. 3Hz, 2H)

d) $3-(2-77+2\nu)-2-[1-(4-2)+2\nu)\nu)-1, 2,$ ミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

4- [1-(2-ブチニル) -6-メチル-7-オキソー6, 7-ジヒドロー 1H-イミダゾ[4, 5-d] ピリダジン-2-イル] -1- (4-メトキシベ ンジル) ピリジニウムクロライド 0.060gのメタノール 5 m 1 溶液に水素化 15 ホウ素ナトリウム O. O 2 O g を加え、1時間攪拌した。水15 m l および 5 N 塩酸0.1mlを加え、還元剤をクエンチした後、5N水酸化ナトリウム1ml でアルカリ性にし、酢酸エチル30mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 し、メタノールー酢酸エチル(1:19)溶出分画より、標記化合物 0.033 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

20

 δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.71-2.78 (m, 4H) 3.25-3.28 (m, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.30 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.61 (m, 1H) 6.89 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.30 (d, J=9.1Hz, 2H) 8.22 (s, 1H)

25 e) 3-(2-77+2-1)-5-1+1-2-(1, 2, 3, 6-7-1)=1ロピリジン-4-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン

4.96 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.39 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.17 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例350. 2- [(1R*, 2R*) 2-アミノシクロヘキシルアミノ] -3</u><math>-(2-ブチニル) -5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-d] ピ</u>

5 リダジンー4ーオン トリフルオロ酢酸塩

3-(2-ブチニル)-2-クロロー5-メチルー3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4ーオンおよびトランスー1,2-シクロヘキサンジアミンを実施例<math>119cと同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

10 $^{1}H-NMR (CD_{3}OD)$

 δ 1. 39-1. 49 (m, 2H) 1. 50-1. 61 (m, 2H) 1. 80 (t, J=2. 3Hz, 3H) 1. 85-1. 92 (m, 2H) 2. 11-2. 18 (m, 2H) 3. 19 (td, J=11. 0, 4. 1Hz, 1H) 3. 80 (s, 3H) 3. 93 (td, J=11. 0, 4. 2Hz, 1H) 4. 91 (dq, J=18. 0, 2. 3Hz, 1H) 5. 44 (dq, J=18. 0, 2. 3Hz, 1H) 8. 07 (s, 1H)

15 MS m/e (ESI) 315.19 (MH+-CF₃COOH)

実施例351. 2-[(1R*,2S*)2-アミノシクロヘキシルアミノ]-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩

3- (2-ブチニル) -2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ
20 [4, 5-d] ピリダジン-4-オンおよびシス-1, 2-シクロヘキサンジアミンを実施例119cと同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.54-1.68 (m, 3H) 1.71-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 1.91-2.01 (m, 1H) 3.69 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 4.37 (m, 1H) 5.04 (dq, J=18.3, 2.4Hz, 1H) 5.55 (dq, J=18.3, 2.4Hz, 1H) 8.09 (s, 1H)

実施例 348. 3-(2-ブチニル)-5-(2-シアノベンジル)-4-オ キソ-2-(ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸アミドトリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー6-トリメトキシメチルー4,5 5-2 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ <math>[4,5-c] ピリジンー2ーイル] ピペラジンー 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを 実施例345と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 430.34 (MH+-CF₃COOH)

実施例349.1 — (2 ーブチニル) — 5 — メチルー 2 — (ピペラジンー 1 — 10 イル) — 1, 5 — ジヒドロイミダゾ [4, 5 — d] ピリダジンー 4 ーオン トリフルオロ酢酸塩

15 <u>a) -2 1-(2-ブチニル) -2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロ</u> イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

2-クロロー5ーメチルー1,5ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4ーオン0.184gのN,Nージメチルホルムアミド10m1溶液に炭酸カリウム0.166gおよび2ーブチニルブロマイド0.106μ1を加え、室20 温で18時間攪拌した。酢酸エチル50m1を加え、水20m1で三回、塩化ナトリウムの飽和水溶液20m1で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル(4:1)溶出分画より、3-(2ーブチニル)-2ークロロー5ーメチルー3,5ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4ーオン0.

25 175gを得、ヘキサンー酢酸エチル(2:3)溶出分画より、1-(2-ブチェル)-2-クロロー5-メチルー1, 5-ジヒドロイミダブ [4,5-d] ピ

h) 3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン-1- イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-c] ピリジン-6-カ ルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー6ートリメトキシメチルー4,5
 -ジヒドロー3Hーイミダゾ [4,5-c] ピリジンー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステルを実施例3381と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 3.95 (s, 3H)

10 5.17 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.35 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 330.16 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例344. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー6ートリメトキシメチルー4,5 ージヒドロー3Hーイミダゾ [4,5-c] ピリジンー2ーイル] ピペラジンー 1ーカルボン酸 tーブチルエステル0.030gのN,Nージメチルホルムア ミド2m1溶液に炭酸カリウム0.024gおよびヨウ化メチル0.027m1 を加え、50℃で48時間加熱した。酢酸エチル2m1および水2m1を加え、
- 20 水層を酢酸エチル1m1で抽出し、有機層を合わせ、二等分した。そのひとつを 窒素気流で濃縮し残渣をメタノール0.5m1に溶解し1時間5N塩酸0.1m 1で処理した。溶媒を除去し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセト ニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、 標記化合物0.007gを得た。
- 25 ¹H-NMR (CD₃OD)

 δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.74 (s, 3H)

- 4-[4-(t-) fn i] 4-[4-(t-) fn i] 4-[4-(t-) fn i] 1-(2-) fn i] 1
- 5 溶媒を減圧濃縮し残渣をジクロロメタン100mlに溶解し、二炭酸ジーtーブチル2.05gを加え、5N水酸化ナトリウムでアルカリ性にたもち、2時間攪拌した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(2:3)溶出分画より標記化合物2.24gを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

- δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.47 (s, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.27 (t, J=5.6Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H) 4.89 (d, J=5.6Hz, 2H)
- e) 4-[1-(2-ブチニル)-4-ホルミル-5-メチルスルファニルカ
 15 ルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル
 - 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルを実施例115gと同様に処理し、標記化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.58 (s, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.80 (q, J=2.4Hz, 2H) 9.88 (s, 1H)
- f) 2-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) <math>-3-(2-7) ブチニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジンー
- 25 <u>5,6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル</u> ベンジルオキシカルボニルアミノー(ジメトキシホスホリル) - 酢酸 メチル

J=7. 2, 1. 0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 387.34 (MH+-CF₃COOH)

実施例343. 3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジンー1- イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ<math>[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メ

5 チルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノー4-ヒドロキシメチルー1Hーイ 10 ミダゾールー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル3. 596gのエタノール50ml溶液に硫化アンモニウム50%水溶液10mlを 加え、16時間室温で攪拌した。酢酸エチル400mlを加え、水100mlで 3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで 乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

15 酢酸エチルーヘキサン (4:1) 溶出分画より標記化合物 3.221 g を得た。

¹H-NMR (CDC1。)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.54-3.60 (m, 4H) 3.62 (t, J=5.8Hz, 1H) 4.68 (d, J=5.8Hz, 2H) 5.05 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.35 (br. s, 1H) 8.46 (br. s, 1H)

20 b) 4-[4-(t-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2- ブチニル)-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル

 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-チオカルバモイル -1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエ
 25 ステル3. 221gのN, N-ジメチルホルムアミド25m1溶液にイミダゾール0.668gおよびtーブチルクロロジフェニルシラン2.70gを加え、1 ミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

 δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H)

5 5.07 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.1Hz, 1H)

b) $3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>\begin{bmatrix} 4,5-c \end{bmatrix}$ ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダ
10 ゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05 (t, J=7.3Hz, 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 15 (m, 4H) 4.26 (t, J=7.3Hz, 2H) 5.18 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.46 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.15 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS m/e (ESI) 376.36 (MH+-CF₃COOH)

実施例 3 4 0. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フェノキシエチル) - 2 - (ピペラジン<math>-1 - 1) -3, $5 - \Im$ ビドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン

20 -4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー4,5-ジヒドロー3H-イミダ ゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチ ルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと 同様に処理し、標記化合物を得た。

25 ¹H-NMR (CD₂OD)

 δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t, J=5.5Hz,

ボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.200g、トリエチルアミン0.073mlおよびジフェニルホスホン酸アジド0.108mlのtーブタノール2ml溶液を4時間50℃で加熱した。酢酸エチル50mlを加え、水20mlで洗浄した。有機層を 硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物0.178gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H)
 10 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)
 j) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル) -1-(2-ブチニル) -5-シアノー1 H-イミダゾールー2-イル] ピペラジンー1ーカルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノー4-(2-アジ ドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.178gのt-ブタノール10ml溶液を15時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(9:11)溶出分画より標記化合物0.169gを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

 k)
 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブ

 25
 チニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1

 -カルボン酸
 t-ブチルエステル

ーイミダゾールー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル 22.9gのテトラヒドロフラン600m1にトリエチルアミン6.9gおよび クロロギ酸イソブチル10.19gのテトラヒドロフラン100m1溶液を滴下した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び一10℃まで冷却し、水素化ホウ 素ナトリウム9.45gの水100m1溶液を滴下した。1時間後、酢酸エチル 500m1および水500m1を加え、1N塩酸でpH5に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液でpH10に調整した。有機層を水500m1と塩化ナトリウムの飽和水溶液500m1で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エ チルーヘキサン (4:1)溶出分画より標記化合物19.1gを得た。 'H-NMR(CDC1₃)

- δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13-3.17 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H)
- f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-<math>1H-イミダ
- 15 <u>ゾールー2ーイル</u>] ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル
 4ー[1ー(2ーブチニル) -5ーシアノー4ーヒドロキシメチルー1Hーイミダゾールー2ーイル] ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル1.
 35gのジクロロメタン5m1溶液に二酸化マンガン3.28gを加え、反応液を室温で15時間、加熱還流下で5時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(2:
 - 3) 溶出分画より標記化合物 1. 1 1 g を得た。 ¹H-NMR (CDC1.)
 - δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)
- 25 g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニ ν ビニル) -1 H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t

た。) にて精製し、標記化合物 0.006 gを得た。

MS m/e (ESI) 310.29 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例338. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,
 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩
 a) 2-ブロモー1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾールー4, 5-ジカルボニトリル

2-ブロモ-1H-イミダゾールー4, 5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 90.6 gのN, N-ジメチルホルムアミド520ml 溶液に炭酸カリウム69.8 gおよび1-ブロモー2-ブチン74mlのN, N -ジメチルホルムアミド50ml溶液を加え、50℃で8時間加熱した。酢酸エチル11と水500mlを加え、有機層を水500mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液500mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン (1:4) 溶出分画より標記化合物48.0 gを得た。

15 ¹H-NMR (CDC1₃)

¹H-NMR (CDCl₂)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

b) 2-ブロモー1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾールー 4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモー1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾールー4,5-ジカルボ 20 ニトリル48.0gのエタノール500ml溶液に濃硫酸25mlを加え、11 0時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル500mlと水500mlに溶解し、水酸化カリウムでpH8に調整した。水層を酢酸エチル500mlで抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢 酸エチルーへキサン(1:3)溶出分画より標記化合物21.7gを得た。

ウム0.76gおよびベンジルブロマイド0.94gを加え、室温で14時間攪拌した。水300mlおよび酢酸エチル300mlを加え、有機層を水100mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物1.57gを得た。

5 ¹H-NMR (CDC1₃)

δ 4.56 (d, J=5.7Hz, 1H) 5.23 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.44 (s, 2H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 7.25-7.34 (m, 5H) 8.08 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br. s, 1H)

e) 3-ベンジル-4-クロロー1, 3-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-c]ピ

10 リジンー2ーオン

1ーアリルー3ーベンジルー4ークロロー1,3ージヒドロイミダゾ[4,5 ーc]ピリジンー2ーオン0.75gの1,4ージオキサン15m1溶液に水1. 5m1、4ーメチルモルホリンNーオキシド1.06g、2%オスミウム酸水溶液 3m1および過ヨウ素酸ナトリウム1.94gの水溶液6m1を加え、18時間 60℃で加熱した。水200m1を加え、酢酸エチル100m1で抽出した。有 機層を水2x50m1と塩化ナトリウムの飽和水溶液50m1で順次洗浄し、硫 酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(1:1)溶出分画より標記化合物0. 38gを得た。

20 ¹H-NMR (CDC1₃)

δ 5.44 (s, 2H) 7.01 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.08 (d, J=6.5Hz, 1H) 9.18 (s, 1H)

f) 3-ベンジル-2、4-ジクロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン

25 3ーベンジルー4ークロロー1, 3ージヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジ ン-2-オン0. 383gにオキシ塩化リン5m1および五塩化リン0. 338 5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 4-[3-(2-ブチニル)-4-クロロー3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.3mmol相当のジメチルスルホキシド2mlに酢酸ナトリウム98mgを溶解させ、12 0℃で4時間攪拌した後、反応液に炭酸カリウム100mg、ヨウ化メチル1mlを加えて室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムカロマトグラフィーにて精製し、メタノールー酢酸エチル1:10溶出分画より得た生成物5mgをトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.55mgを得た。

MS m/e (ESI) 286 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例337. 3ーベンジルー2ー (ピペラジンー1ーイル) -3, 5ージヒ</u>

15 ドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) アリルー (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン

4ーエトキシー3ーニトロピリジン塩酸塩18.0gのエタノール400ml 溶液にアリルアミン40mlを加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン

20 (1:1) 溶出分画より標記化合物13.6 gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.30 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.31 (br. s, 1H) 9.23 (s, 1H)
- b) N*4*-アリル-2-クロロピリジン-3,4-ジアミン
- 25 アリルー (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン3. 02gに35%塩酸5 5mlを加え90℃まで加熱した。塩化錫19.1gを加え、90℃で30分反応

- δ 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 1.93-2.00 (m, 4H) 2.85-2.96 (br. s, 2H) 3.14 (quint, J=7.9Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.16-4.37 (br. s, 2H) 5.39 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.24 (s, 1H)
- d) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4 5 イル))-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4
 -オン トリフルオロ酢酸塩

 $4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソー6,7-ジヒドロー \\ 1H-イミダゾ <math>[4,5-d]$ ピリダジン-2-イル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 10 ¹H-NMR (CD₃OD)
 - δ 1.80 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.10-2.11 (m, 2H) 2.25-2.32 (m, 2H) 3.18-3.41 (m, 3H) 3.56-3.61 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 5.47 (t, J=2.3Hz, 2H) 8.27 (s, 1H) MS m/e (ESI) 286.27 (MH⁺-CF₃COOH)
- 実施例336.3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-15イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩
 - a) 3- (2-ブチニル) -4-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン
 - 4-クロロー1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン2.0g、1-ブロモー2
 -ブチン1.37ml、炭酸カリウム1.98gを N.N-ジメチルホルムアミド1
 5mlに懸濁し、室温にて18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧 濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン一酢酸エチル1:2溶出分画より、1位アルキル化体と標記化合物の1:1混合物1.
- 25 79gを得た。
 - b) 3-(2-ブチニル)-2、4-ジクロロ-3H-イミダゾ <math>[4, 5-c]

た。塩化アンモニウムの5%水溶液1mlを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.007gを得た。

'H-NMR(CD,OD)

- 5 δ 1.48 (s, 9H) 3.11 (s, 6H) 3.55-3.58 (m, 8H) 3.69 (s, 3H)

 f) 3-(2-ブチニル) -7-ジメチルアミノ-5-メチルー2-(ピペラ
 ジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4オン トリフルオロ酢酸塩
- 4- [7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1

 10 H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン
 酸 t-ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ブチンを実施例258bと同様
 に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.80 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.75 (s, 6H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H)

15 3.68 (s, 3H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 330.16 (MH+-CF₃COOH)

実施例 3 3 5. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペリ ジン-4-イル))-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d]ピリ ダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 <u>a) 5-メチルー2- (ピペリジン-4-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ</u>
 [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩
 - 4,5-ジアミノ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン[CAS No 4725-76-2] (Martine Beljean-Leymarie, Michel Pays and Jean-Claude Richer C anadian Journal of Chemistry 61, p25
- 25 anadian Journal of Chemistry 61, p25 63, 1983; マルチーン・ベレジェアンーレマリエ、ミシェル・ペー、

ジメチルホルムアミド30ml溶液に炭酸カリウム0.604gおよびヨウ化メチル0.297mlを加え、15時間室温で攪拌した。酢酸エチル300mlおよび水100mlを加え、有機層を水100mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残香をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0.280gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 3.86 (s, 3H) 5.64 (s, 2H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.35-7.43 (m, 3H) 7.90 (s, 1H)

10 b) 1 ーベンジルー 7 ージメチルアミノー 5 ーメチルー 1, 5 ージヒドロイミ ダゾ [4, 5 - d] ピリダジンー 4 ー オン

1ーベンジルー7ークロロー5ーメチルー1,5ージヒドロイミダゾ [4,5 ーd] ピリダジンー4ーオン0.138gのエタノール2ml溶液にジメチルアミンの50%水溶液2mlを加え、130℃で72時間加熱した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノールー酢酸エチル(1:19)溶出分画より標記化合物0.139gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 2.73 (s, 6H) 3.79 (s, 3H) 5.59 (s, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 20 3H) 7.79 (s, 1H)

c) 1-ベンジル-2-クロロ-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

室温で窒素の雰囲気下、ジイソプロピルアミン0.320mlのテトラヒドロフラン2ml溶液にジブチルマグネシウム1モルテトラヒドロフラン溶液1.15mlを加え、8時間攪拌した。室温で窒素の雰囲気下、この溶液を1-ベンジ

 $\nu-7-ジメチルアミノー5-メチルー1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]$

ルスルホキシド1m1溶液を加え、15時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン0.102m1および三酸化硫黄ピリジン0.116gのジメチルスルホキシド1m1溶液を加え、8時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50m1を加え、有機層を硫酸1%水溶液20m1、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液20m1と塩化ナトリウムの飽和水溶液20m1で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーへキサン(2:1)溶出分画より、標記化合物0.021gを得た。
「H-NMR(CDC1。)

- δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H)
- 10 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (br.s, 1H) 7.02 (br.s, 1H)
 - d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキ<math>Y-6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ <math>[4, 5-d] ピリダジン-2 -イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニ 15 ルー1H-イミダゾールー2-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例115hと同様に処理し、標記化合物を得た。 ^1H-NMR (CDC1 $_3$)

- δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)
- 20
 e)
 1 (2 ブチニル) 6 メチル 7 オキソー2 (ピペラジン 1 イル) 6, 7 ジヒドロイミダゾ [4, 5 d] ピリダジン 4 カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイルー6-メチルー7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イ25 ル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例115iと同様に処理し、標記化合物を得た。

室温で15時間攪拌した。ジクロロメタン5m1、炭酸水素ナトリウムの飽和水 溶液10mlおよび亜硫酸水素ナトリウム0.100gを加え、有機層を硫酸マ グネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール4m1に溶解し、メチル ヒドラジン0.2m1を加え、20時間110℃で加熱した。溶媒を減圧濃縮し、

残渣をジクロロメタン0.5m1に溶解し、トリフルロ酢酸0.5m1を加えた。 溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル -水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化 合物 0.008gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 10 5. 18 (q, J=2. 3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 355. 16 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例332. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソー2-(ピペ ラジン-1-4ル $)_-6$, $7-\overline{y}$ ヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4

15 -カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

a) $4 - [1 - (2 - \vec{7} + \vec{7} + \vec{7}) - 4 - (\vec{7} + \vec{7} + \vec{7} + \vec{7}) - 5 - \vec{7}$ メトキシカルボニルー1H-イミダゾールー2-イル] ピペラジンー1-カルボ ン酸 tーブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニルー4-ホルミルー1H -イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル 20 のアセトニトリル15m1溶液にシアン化ナトリウム0.200gおよび酢酸0. 010mlを加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル100mlを加え、水 50mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、有機層を 硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(2:3)溶出分画より、標

25 記化合物0.274gを得た。

4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー4-フェニルー6, 7-ジヒドロー1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびヨウ化メチルを実施例258bと同様に処理
 5 し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

15

 δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.47-3.51 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 5.22 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.43-7.48 (m, 3H) 8.35 (d, J=8.1Hz, 2H) MS m/e (ESI) 363.31 (MH*-CF₃COOH)

10実施例329. [3-(2-ブチニル)-4-オキソー7-フェニルー2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー5-イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー4-フェニルー6,7-ジヒドロ -1 H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジンー2-イル] ピペラジンー1-カル ボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモ酢酸 <math>t-ブチルエステルを実施例25

MS m/e (ESI) 407. 29 (MH+-CF₃COOH)

8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

<u>実施例330. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー7-フェニルー2</u> - (ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダ

20 ジン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー4-フェニルー6,7-ジヒドロー1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジンー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 <math>t-ブチルエステルおよび2-プロモメチルベンゾニトリルを実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS m/e (ESI) 464.33 (MH*-CF₃COOH) 実施例331. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イミダゾールー2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル 0.019gのエタノール3ml溶液にメチルヒドラジン0.15mlを加え、110℃で25時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン0.5mlに溶解し、トリフルロ酢酸0.5mlを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相 系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.017gを得た。 MS m/e (ESI) 301.33 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例327. 3-(2-ブチニル)-7-フェニルー2-(ピペラジンー1</u> -イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4ーオン ト

10 リフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシフェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-ホルミル-1H

15 -イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル およびフェニルマグネシウムブロマイドを実施例326aと同様に処理し、標記 化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ 1. 33 (t, J=7. 3Hz, 3H) 1. 48 (s, 9H) 1. 81 (t, J=2. 2Hz, 3H) 3. 16-3. 27 (m, 2H) 3. 55-3. 59 (m, 4H) 4. 24-4. 34 (m, 2H) 4. 39 (d, J=8. 3Hz, 1H) 4. 78 (q, J=2. 2Hz, 2H) 6. 09 (d, J=8. 3Hz, 1H) 7. 22 (t, J=8. 0Hz, 1H) 7. 30 (t, J=8. 0Hz, 2H) 7. 41 (d, J=8. 0Hz, 2H)
 - <u>b</u>) 4-[4-ベンゾイル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル<math>-1H-イミダゾールー2ーイル] ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエ

25 ステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-(1-ヒドロキ

5.04 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.44 (s, 2H) 7.62 (m, 1H) 7.71-7.74 (m, 2H) 8.13 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.21 (s, 1H)

- b) 5-[2-(2-r = 1) 2-x = 1] 3-(2-r)チニル) $-2-(r^2 = 1) - 2-(r^2 = 1)$
- 5 -d] ピリダジンー4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]-7-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ <math>[4, 5-d]ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.058gのエタノール5m1溶液に水2m1、鉄0.070gおよび塩化アンモニ

10 ウム 0.0 7 g を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮し、 残渣をジクロロメタン 4 m 1 に溶解し、トリフルロ酢酸 4 m 1 を加えた。 2 時間 攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(ア セトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精 製し、標記化合物 0.051 g を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.50 (m, 4H) 3.68-3.72 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.68 (s, 2H) 6.56 (t, J=7.2Hz, 1H) 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.30 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.85 (d, J=7.2Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 406.22 (MH*-2CF₃COOH)

- 20実施例326.3-(2-ブチニル)-5,7-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩
 - a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-<math>1-カルボン酸

25 <u>t</u>ーブチルエステル

-70℃で、窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカ

化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.69 and 1.84 (dd, J=6.3, 1.3Hz and dd, J=6.3, 1.3Hz, 3H) 3.43-3.48 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.82 and 3.84 (s, 3H) 4.94 and 5.07 (d, J=6.5Hz and 5.07 (d, J=6.5Hz, 2H) 5.63-5.80 and 6.11-6.20 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H) MS m/e (ESI) 289.2 (MH*-CF₃COOH)

実施例322. 5-メチル-3-(2-ペンテニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ペンテンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

15 δ 0.97 and 1.08 (t, J=7.7Hz and t, J=7.7Hz, 3H) 2.04-2.27 (m, 2H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.81 and 3.84 (s, 3H) 4.91-4.96 (m, 2H) 5.59-5.81 and 6.14-6.22 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303. 25 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例323.
 5ーメチルー3ー(3ーメチルー2ープテニル)ー2ー(ピペクタン・フェン・1ーイル)ー3,5ージヒドロイミダゾ [4,5ーd] ピリダジンー4ーオン トリフルオロ酢酸塩

4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1 H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例258 b と同様に

25 処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₂OD)

テルおよび2-ブロモエタノールを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 355, 32 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例316. $3-ベンジル-5-(2-メトキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>\begin{bmatrix} 4,5-d \end{bmatrix}$ ピリダジンー4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルおよびプロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 258b と同様に処理し、

10 標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 369. 35 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例317.[3ーベンジルー4ーオキソー2ー(ピペラジン-1ーイル)-3,4ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-5ーイル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

15 4- [1-ベンジル-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397. 33 (MH⁺-CF₃COOH)

- 20実施例318.3ーベンジルー5ー[2ー(3ーメトキシフェニル)ー2ーオキソエチル]ー2ー(ピペラジンー1ーイル)ー3,5ージヒドロイミダゾ[4,5ーd] ピリダジンー4ーオン トリフルオロ酢酸塩
 - 4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエス
- 25 テルおよび2 ーブロモー3′ーメトキシアセトフェノンを用いて実施例258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

ジンー4ーオン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 3.31-3.36 (m, 4H) 3.44-3.49 (m, 4H) 5.69 (s, 2H) 5.77 (s, 2H) 7.22-7.52 (m, 8H) 8.06 (d, J=9.3Hz, 2H) 8.32 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 429, 39 (MH+-CF, COOH)

10実施例311.3ーベンジルー5ー(2ーフェニルエチル)ー2ー(ピペラジ
ンー1ーイル)ー3,5ージヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4ーオ
ン トリフルオロ酢酸塩

4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル) ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理

し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

15

δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

20 MS m/e (ESI) 415.54 (MH⁺-CF₃COOH)

4- [1-ベンジル-7-オキソー6、7-ジヒドロー1H-イミダゾ [4、

25 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス テルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に -1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル メチル] フラン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hーイミダ ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ 5 チルエステルおよび5-(ブロモメチル) フラン-2-カルボン酸エチルエステ

ルを用いて実施例305と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397.28 (MH+-CF3COOH)

10 <u>a</u>) 4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソー6,7- ジヒドロ-<math>1 H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t
-ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例116dと同様に処理し、

¹H-NMR (CDC1₃)

標記化合物を得た。

δ 1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s. 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

20 b) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ ゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

 $4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ <math>\begin{bmatrix} 4, 5-d \end{bmatrix}$ ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例117と同様に処理し、標記化合物を

25 得た。

¹H-NMR (CD₂OD)

チルエステル 0. 0 1 0 g の N, N ージメチルホルムアミド 0. 5 m 1 溶液に炭酸カリウム 0. 0 0 5 g および 2 ーブロモメチルベンゾニトリル 0. 0 0 7 g を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m 1、水 1 m 1を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1. 0 m 1 に溶解し、アンモニア水 0. 2 m 1 および過酸化水素の 3 1 %水溶液 0. 2 m 1を加え、2 0 時間 5 ℃で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m 1、水 1 m 1を加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン 0. 5 m 1 およびトリフルオロ酢酸 0. 5 m 1 に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製 10 し、標記化合物 0. 0 0 9 g を得た。

MS m/e (ESI) 406.28 (MH+-CF₃COOH)

実施例 $3 \ 0 \ 3$. $3 - [3 - (2 - \textit{ブチ=}\nu) - 4 - \textit{オキ} \textit{ソ} - 2 - (ピペラジン - 1 - \textit{イル}) - 3$, 4 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン-5 - イル メチル] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

15 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび3-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例302と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 406. 30 (MH⁺-CF₃COOH)

20実施例304.4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1Hーイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ
 25 チルエステルおよび4-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例302と同様に処理し、標記化合物を得た。

施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 406.23 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例297. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジンー5-イル

5 メチル] -3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実 施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS m/e (ESI) 406.25 (MH+-CF₃COOH)

実施例 298. 3-(2-ブチニル)-5-(イソキノリン-1-イルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ 15 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび1-ブロモメチルイソキノリンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$ (CDC1 $_{3}$)

δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.46 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.22 (s, 2H) 7.94 (dd, J=8.2, 8.0Hz, 1H) 8.08 (t, J=8.2Hz, 1H) 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.24 (d, J=6.4Hz, 1) 8.27 (s, 1H) 8.46 (d, J=6.4Hz, 1H) 8.68 (d, J=8.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 414.32 (MH $^{+}$ -CF $_{3}$ COOH)

実施例299.3-(2-ブチニル)-5-(2-フルオロピリジン-3-イ25ルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび4-ブロモメチル-3-シアノ-5-エトキシ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258 b と同様に処理し、標記化合物を得た。 MS m/e (ESI) 489.35 (MH $^+$ -CF $_a$ COOH)

実施例291. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー5ーイルメチル]-3、5-ジシアノーNーメチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hーイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンー2ーイル] ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブのサルエステルおよび4-ブロモメチルー3、5ージシアノーNーメチルベンツア

ミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 470.33 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例292. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン-1-イル)-3</u>, 4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジンー5-イル

15 メチル] -3-シアノ-5-フルオローN-メチルベンツアミド トリフルオロ 酢酸塩

4- [1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hーイミダ ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび4-ブロモメチル-3-シアノー5-フルローNーメチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 463.33 (MH $^{+}$ -CF $_{3}$ COOH)

実施例293. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]-5-シアノ-2-エトキシ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ

25 酢酸塩

20

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

5 実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 392. 27 (MH⁺-2CF₃COOH)

10 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステルおよび3-(2-ブロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 392. 27 (MH⁺-2CF₃COOH)

 15 実施例286.
 3-(2-ブチニル) -5-[2-オキソー2-(ピリジン-4-イル) エチル] -2-オキソエチル]] -2-(ピペラジン-1-イル) -3,

 5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ 酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-イミダ
20 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ
チルエステルおよび4-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて
実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 392. 28 (MH⁺-2CF₃COOH)

実施例287.3-(2-ブチニル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イ25ルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

58 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 416. 31 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例278. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(4-メトキシフェニル)</u> -2-オキソエチル)]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミ

5 ダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロー1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステルおよび2-プロモー4'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS m/e (ESI) 421. 32 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例279. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル)]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ

15 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

チルエステルおよび2-ブロモ-2'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例

258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421.33 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例280.4-[2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペ)20ラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] エチル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1Hーイミダ ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび4-(2-ブロモエチル) 安息香酸 t-ブチルエステルを用
 25 いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/θ (ESI) 421.33 (MH⁺-CF₃COOH)

メチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1Hーイミダ ブ [4,5-d]ピリダジンー2-イル]ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび3-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと

5 同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 388. 27 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例272. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジンー5-イル メチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび4-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと 同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 388.29 (MH+-CF₃COOH)

15実施例273.3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン
-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル
メチル]安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジンー2-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-(ブロモメチル) 安息香酸メチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421.29 (MH+-CF₃COOH)

20

実施例274. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, <math>4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イル

25 メチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1 H-イミダ

<u>ピリダジンー4ーオン</u>トリフルオロ<u>酢酸塩</u>

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に 5 処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 391.32 (MH+-CF,COOH)

<u>実施例266. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)</u> -2- オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5- ジヒドロイミ ダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4- オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-イミダ ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよび2-ブロモー3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421. 33 (MH⁺-CF₃COOH)

15 実施例267. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジン -1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル メチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

20 チルエステルおよび2ーブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと 同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₂OD)

 δ 1.81 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.45 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.59

25 (td, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 7.75 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.32 (MH+-CF₃COOH)

いた。) にて精製し、標記化合物 0. 011 gを得た。

MS m/e (ESI) 311.29 (MH+-CF3COOH)

<u>実施例259. [3-(2-ブチニル)-4-オキソー2-(ピペラジンー1</u> -イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー5-イル] ア

5 セトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1Hーイミダゾ [4,5-d]ピリダジンー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステルおよびブロモアセトニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS m/e (ESI) 312. 28 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例260. 3-(2-ブチニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダ 15 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブ チルエステルおよび2-ブロモエタノールを用いて実施例258bと同様に処理 し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 317. 30 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例261.3-(2-ブチニル)-5-(2-メトキシエチル)-2-(ピ20ペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-イミダ ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ チルエステルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例258bと同様 25 に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331.32 (MH+-CF₃COOH)

¹H-NMR (DMSO-d6)

- δ 1.69 (br. s, 2H) 1.82 (s, 3H) 1.92 (br. s, 1H) 2.07 (br. s, 1H) 2.62 (s, 3H) 3.10-3.40 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.76 (br. s, 1H) 5.02 (br. s, 2H) 6.96 (br. s, 2H) 7.44 (br. s, 1H) 7.91 (br. s, 1H) 8.81 (br. s, 2H)
- 5 実施例256. 8-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例254で、NーメチルーNー(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tーブチルエステルの代わりに、ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tーブチル

10 エステルを用いて実施例254b、c、d)と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

- δ 1.81 (s, 3H) 2.13 (br.s, 1H) 2.32 (br.s, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.74-3.86 (m, 2H) 3.93 (br.s, 3H) 5.19 (d, J=18Hz, 1H) 5.28 (d, J=18Hz, 1H) 8.32 (br.s, 3H)
- 15実施例257.2-[8-(3-アミノピロリジン-1-イル) -7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

2-ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例255、256と同様に合成した。 ¹H-NMR (DMSO-d6)

20 δ 1.82 (s, 3H) 2.11 (br. s, 1H) 2.32 (br. s, 1H) 3.46 (s, 3H) 3.72-4.00 (m, 5H) 5.15 (d, J=19Hz, 1H) 5.23 (d, J=19Hz, 1H) 6.90-7.02 (m, 2H) 7.42-7.50 (m, 1H) 7.90-7.99 (m, 1H) 8.22 (br. s, 3H)

<u>実施例258. 3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -5-</u> (2-プロピニル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4

25 一オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-イ

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.46 (s, 9H) 1.48-1.64 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3Hz, 12Hz, 1H) 2.60 (t, J=12Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74-3.02 (m, 2H) 3.86 (br. s, 1H) b) N- [1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-1ル] ピペリジン-3-イル] -N-メチルカルバミン酸 tーブチルエステ

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリンと、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 <math>t-ブチルエステルを用いて実施例242c) と同様に合成した。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

业

 δ 1.48 (s, 9H) 1.70-2.02 (m, 7H) 2.83 (s, 3H) 3.00 (t, J=12Hz, 1H) 3.14 (t, J=12Hz, 1H) 3.96-4.25 (m, 3H) 4.80 (s, 2H)

 $\frac{c)}{c} N - \frac{1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] -N-$

15 メチルカルバミン酸 t ープチルエステル

N- [1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル580mg、酢酸ナトリウム315mg、ジメチルスルホキシド6m1の混合物を、120Cの油浴中7時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、

- 有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルを通してろ過、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルーへキサンから結晶化し、N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル420mgを得た。このうちの100mg、ヨウ化メチル0.17ml、無水炭酸カリウム48mg、N,N-ジメチルホルムアミド0.

7-ジヒドロー1H-プリンー8-イル]ピペリジンー3-イル]カルバミン酸 tーブチルエステル10mgを1-メチルー2ーピロリドン0.3mlに溶解し、 2-メチルー2ープロパンチオール ナトリウム塩10mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含 有)を用いた。)にて精製し、標記化合物5.00mgを得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例251.
 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ

 10
 ル)-2-メトキシ-1-メチル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチルー6-オキソー6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tーブチルエステル10mgをメタノール0.6mlに溶解し、水素化ナトリウ ム8mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.14mgを得た。

20 MS m/e (ESI) 331 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例252. $8-(3-r \le)$ ピペリジン-1-(1-r) -7-(2-r) -7-(

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6ーオキソー6, 25 7-ジヒドロー1Hープリン-8-イル] ピペリジン-3ーイル] カルバミン酸 t-ブチルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3m1に溶解し、

チル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-(4-シアノベンジル)-6-オキソー6,7-ジヒドロー<math>1 Hープリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成し

5 た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

- δ 1.58-1.70 (m, 2H) 1.79 (s, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.88-5.02 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.39 (d, J=8Hz, 2H) 7.79 (d, J=8Hz, 2H) 8.14 (br. s, 3H)
- 10実施例248.2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩
 - a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-プリン-8-イル] ピペリジンー3-イル] カルバミン酸

15 <u>t ーブチルエステル</u>

[1-[7-(2-ブチェル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 <math>t-プチルエステル700mgをジメチルスルホキシド7.0m1に溶解し、ヨウ化メチル $114\mu1$ 、炭酸カリウム299mgを加えた。室温に730分攪拌後、反応液に40m1の水を加えた。室温で30分間攪拌後、白色沈殿物を50別、得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を540mg得た。

¹H-NMR (CDC13)

20

- δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J=17.6, 2.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6Hz, 1H)

- δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.00-3.06 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.60 (d, J=12Hz, 1H) 3.85 (b.s, 1H) 4.42-4.48 (m, 2H) 4.88-5.04 (m, 3H) 7.02-7.34 (m, 5H)

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソー1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 <math>t-ブチルエステルを用いて、実施例242f、g)と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

10

ルボニトリル 塩酸塩

- δ 1.60-1.72 (m, 2H) 1.83 (s, 3H) 1.88-2.06 (m, 3H) 3.04 (t, J=7Hz, 2H) 3.35-3.60 (m, 2H) 3.75 (d, J=12Hz, 1H) 4.35 (t, J=7Hz, 2H) 5.09 (s, 2H) 7.18 (d, J=7Hz, 2H) 7.22-7.34 (m, 3H) 8.16 (br.s, 3H)
- 15 実施例245. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-1,7-ジヒドロプリンー6-オン 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.56-1.72 (m, 2H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.08-3.18 (m, 2H) 3.34-3.54 (m, 2H) 3.64 (d, J=12Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.88-5.02 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 8.09 (br. s, 3H)

J=8Hz, 1H)

- f) [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 <math>t-ブチルエステル
- 5 [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-(2-シアノベンジル)-6-オキソー6,7-ジヒドロー1Hープリンー8-イル]ピペリジンー3ーイル]カルバミン酸 t-ブチルエステル15mg、シアン化ナトリウム20mg、N,N-ジメチルホルムアミド0.2mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。
- 10 残渣を50%酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー(3回展開) 精製し、標記化合物10.3mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

- δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81(t, J=2Hz 3H) 3.24 (dd, J=7Hz, 12Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8Hz, 1H) 7.42 (t, J=8Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2Hz, 8Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2Hz, 8Hz, 1H)
 - g) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2 -シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩
- 20 [1-[7-(2-ブチニル) -2-シアノ-1-(2-シアノベンジル) -6-オキソー6, 7-ジヒドロー1Hープリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル10.3mg、トリフルオロ酢酸0.2mlの混合物を20分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、
- 25 標記化合物 8.0 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチルーへ キサンで再結晶し標記化合物21.4gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 5 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル10g、10%パラジウム炭素500mg、エタノール100mlの混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物6.0gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

10

δ1. 44 (s, 9H) 1. 47-1. 80 (m, 4H) 2. 45-2. 60 (m, 1H) 2. 60-2. 75 (m, 1H) 2. 75-2. 90 (m, 1H) 3. 05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H) 3. 57 (br. s, 1H) 4. 83 (br. s, 1H) c) [1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]

15 ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

7- (2-ブチニル) -2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン1. 25g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル1. 0g、アセトニトリル10mlの混合物を室温で10分攪拌後、トリエチルアミン0. 63mlを10分かけて滴下、そのまま室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で20 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテルーへキサンで結晶化し、標記化合物1. 79gを得た。

¹H-NMR (CDC1₂)

δ 1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.32-3.41 (m, 1H)

25 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)

d) [1-[7-(2-ブチ=ル)-2-クロロー6-オキソー6, 7-ジヒドロ

<u>チルエステル</u>

4- [7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー1-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-6,7-ジヒドロー1Hープリンー8-イル]ピペラジンー1-カルボン酸 tーブチルエステル8mg、エタノール0.2ml、触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物の混合物を室温で4時間攪拌後、無水炭酸カリウム40mgを加え、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(20%メタノール/酢酸エチル)で精製し、標記化合物3mgを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2Hz 3H) 2.18-2.26 (m, 2H) 3.37-3.43 (m, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.07 (t, J=6Hz, 2H) 4.43 (t, J=5Hz, 2H) 4.88 (q, J=2Hz, 2H)

c) 1-(2-ブチニル) -2-(ピペラジン-1-イル) -7, 8-ジヒドロ
15 -1H, 6H-5-オキサ-1, 3, 4, 8a-テトラアザシクロペンタ [b]
ナフタレン-9-オン 塩酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-9-オキソ-1,7,8,9-テトラアザシクロペンタ[b]ナフタレン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル3mg、トリフルオロ酢酸0.5mlの混合物を室温20分攪拌した 後濃縮した。残渣を20-50%メタノール/水(0.1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物2.1mgを得た。

'H-NMR(DMS0-d6)

δ 1.79 (s, 3H) 2.08-2.16 (m, 2H) 3.27 (br. s, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (t, J=6Hz, 2H) 4.38 (t, J=5Hz, 2H) 4.94 s, 2H) 9.02 (br. s, 2H)

 00mgをN, N-ジメチルホルムアミド1.2mlに溶解し、3-シアノベンジルブロマイド97mg、炭酸カリウム68mgを加えた。室温にて12時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物71mgを得た。

¹H-NMR (CDC13)

 δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-8
 - (ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシーの
 シープンファミド・トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-プチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6 -オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル

- 15 ボン酸 tーブチルエステル12mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.3mlに溶解し、サリチルアミド10mg、炭酸カリウム10mgを加え、100℃にて5時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢
- 20 酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 8.76 m g を得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH+-CF₃COOH)

実施例239. 7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オ + y-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2- カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6 -オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル

後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物7 1mgを得た。

¹H-NMR (CDC13)

- 5 δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)
 - b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキ
- 10 シ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (4-シアノベンジル) -6 ーオキソー6, 7-ジヒドロー1Hープリン-8-イル] ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル12mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.3mlに溶解し、サリチルアミド10mg、炭酸カリウム10mgを加え、100℃にて12時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物6.69mgを得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH $^{+}$ -CF $_{3}$ COOH)

- 20実施例236.7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロー1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩
- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6 -オキソー6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カル 25 ボン酸 t-ブチルエステル12mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3ml に溶解し、シアン化ナトリウム10mgを加え、50℃にて2時間攪拌した。反

9.36 (br.s, 2H)

実施例 2 3 0. $3 - [7 - (2 - \vec{J} +

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6
ーオキソー6,7ージヒドロー1Hープリンー8ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル7mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.2mlに溶解し、3ーヒドロキシピリジンー2ーカルボン酸アミド8mg、炭酸カリウム8mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1Nー塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.93mgを得た。

MS m/e (ESI) 524 (MH+-CF₃COOH)

15実施例231.4-[7-(2-ブチニル) -1-(2-シアノベンジル) -6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例230と同様に

20 処理し、標記化合物1.90mgを得た。

MS m/e (ESI) 559 (MH+-CF₃COOH)

実施例232. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

25 実施例230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、2-シアノフェノールを用いて実施例230と同様に処理し、標記化合

60m1 に溶解し、室温で5 時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残査を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.46mg を得た。MS m/e (ESI) 298 (MH^+ - CF_3COOH)

5 実施例227. 2-[7-(2-ブチニル)-6-オキソー8-(ピペラジン -1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミ ド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロー1H-プリン-8-イル]ピ ペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、サリチルアミド8mg、炭酸カリウム8mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.80mlに溶解し、室温で5時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.45mgを得た。

<u>実施例228. 4-[7-(2-ブチニル)-6-オキソー8-(ピペラジン</u> -1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 安息香酸 ト

20 <u>リフルオロ酢酸塩</u>

実施例227において、サリチルアミドの代わりに、4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例227と同様に処理し、標記化合物1.55mgを得た。

MS m/e (ESI) 409 (MH⁺-CF₃COOH)

MS m/e (ESI) 408 (MH+-CF₃COOH)

実施例229.7-(2-ブチニル) -1-(2-シアノベンジル) -6-オ25キソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例223. 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩a)4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]

5 ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソー6,7-ジヒドロー1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル5 $0 \, mg \, eN, N-ジメチルホルムアミド1.2 m1 に溶解し、(2-クロロメトキシエチル) トリメチルシラン44 <math>\mu$ 1、炭酸カリウム34 mg e加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物55 mg を得た。

¹H-NMR (CDC13)

10

δ 0.07 (s, 9H) 0.97 (t, J=8.4Hz, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H)

3.40-3.44 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.71 (t, J=8.4Hz, 2H) 4.92 (q, J= 2.4Hz, 2H) 5.67 (s, 2H)

b) 7-(2-ブチニル) -2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1- イル) -1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー6-オキソー1-(2-トリメチ20 ルシラニルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロー<math>1 Hープリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6 m g e 1-メチル-2-ピロリドン0.15 m 1 に溶解し、メチルメルカプタン(30%、メタノール溶液)50 μ 1、炭酸カリウム10 m g e 加え、室温にてe 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、発剤をトリフルオロ酢酸e0.e0 m e1 に溶解し、室温でe5 時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニト

吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 0.89 m g を得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH⁺-CF₃COOH)

5実施例219.NーアセチルーNー [7-(2-ブチニル) -1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロー1Hープリンー2-イル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ 10 ルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸 0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリ フルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(ア セトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精

MS m/e (ESI) 386 (MH+-CF₃COOH)

15 製し、標記化合物1.49mgを得た。

<u>実施例220.</u> N- [7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7
-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭液を少りカルで溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液

<u>実施例215.</u> [7-(2-ブチニル)-2-シアノメチル-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1 H-プリン-2-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7
5-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル8mgをアセトニトリル0.8mlに溶解し、水素化ナトリウム8mgを加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.

10 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 1.85 mg(実施例 214)、2.20 mg(実施例 215)を得た。

(実施例214) MS m/e (ESI) 326 (MH⁺-CF₃COOH)

(実施例215) MS m/e (ESI) 367 (MH+-CF3COOH)

 実施例216.
 7-(2-ブチニル) -1-メチル-2-(2-オキソプロピ

 15
 ル) -8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オント

 リフルオロ酢酸塩

4- [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソー6,7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチ ルエステル8mgをアセトン0.8m1に溶解し、水素化ナトリウム8mgを加 20 え、60℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽 出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を 逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%ト リフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.17mgを得た。 MS m/e (ESI) 343 (MH+-CF,COOH)

25 <u>実施例217. 7-(2-ブチニル)-2-エチニル-1-メチル-8-(ピ</u>ペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸

O. 66mgを得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例208. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

5 ピリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリン酸を用いて実施例<math>193と同様に処理し、標記化合物4.36 mg を得た。

MS m/e (ESI) 424 (MH $^+$ -CF₃COOH)

10実施例209.N [2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-E)にはいて、1-(4-E)にないがイル)ピロリジンの代わりに、2-Tとアミドフェノールを用いて実施例193と同様に処理し、標記15 化合物0.126mgを得た。

MS m/e (ESI) 436 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例210. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N, N-ジメチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 サリチル酸 $100 \, \mathrm{mg} \, \mathrm{e} \, \mathrm{i} \, \mathrm{y} \, \mathrm{f} \, \mathrm{n} \, \mathrm{r} \, \mathrm{e} \, \mathrm{e$
- 25 -6, 7-ジヒドロー1H-プリンー8-イル] ピペラジンー<math>1-カルボン酸 t -ブチルエステル20mg、炭酸カリウム、1-メチルー2-ピロリドン1ml

- 2 - イルアミノ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、<math>2-アミノ-N-t-ブチルベンツアミドを用いて実施例<math>193と同様に処理し、標記化合物0.87mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 477 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例200、201. 2- [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]ベンツアミドトリフルオロ酢酸塩</u>

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ 10 りに、2-アミノベンツアミドを用いて実施例193と同様に処理し、極性側標 記化合物1.36mg、非極性側標記化合物0.39mgを得た。

MS m/e (ESI) 477 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 $2 \ 0 \ 2$. N- [3-[7-(2-プチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル

15 オキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、3-アセトアミドフェノールを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物10.79mgを得た。

MS m/e (ESI) 436 (MH⁺-CF₃COOH)

20 実施例 203. N- [4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル オキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、4-アセトアミドフェノールを用いて実施例193と同様に処理し、標記

25 化合物11.38mgを得た。

 $MS m/e (ESI) 436 (MH^+-CF_3COOH)$

様に処理し、標記化合物5.61mgを得た。

MS m/e (ESI) 469 (MH+-CF₃COOH)

実施例193. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジ

5 ヒドロプリンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7 ージヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチル エステル30mgを1-メチル-2-ピロリドン1mlに溶解し、1- (4-ヒ ドロキシベンゾイル) ピロリジン15mg、炭酸カリウム11mgを加え、10 10 0℃にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有 機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速 液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ 酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物23.7mgを得た。 MS m/e (ESI) 476 (MH*-CF₃COOH)

15

実施例194. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

20 2-ビドロキシ-N-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ベンツアミド を用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物3.05 m g を得た。

MS m/e (ESI) 533 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例195.</u> 5-アセチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-

25 <u>2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩</u> 実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ 実施例186.4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-3,5-ジメチル安息香酸トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7
5-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル7mgを1-メチルー2-ピロリドン0.2mlに溶解し、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸8mg、炭酸カリウム8mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速

10 液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ 酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.71 mgを得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例187. 4- [7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロー1H-プリンー2-イルオキシ]</u>

15 -3-フルオロ安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例186において、4ーヒドロキシー3,5ージメチル安息香酸の代わりに、3ーフルオロー4ーヒドロキシ安息香酸を用いて実施例186と同様に処理し、標記化合物3.49mgを得た。

MS m/e (ESI) 441 (MH+-CF₃COOH)

20実施例188.[4-[7-(2-ブチニル) -1-メチルー6-オキソー8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例186において、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸の代わりに、(4-ヒドロキシフェニル) 酢酸を用いて実施例186と同様に処理し、標記 化合物3.45mgを得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH+-CF, COOH)

-3-メトキシベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2ーメチルフェノールの代わりに、4ーヒドロキシー 3ーメトキシベンゾニトリルを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物 4.24mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 434 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例180. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、2-シアノフェノ 10 ールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物5.26 mgを得た。 MS m/e (ESI) 404 (MH+-CF₃COOH)

実施例181. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

15 実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、4-ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物4.80mgを得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例182.2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-20(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]安息香酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、2-ヒドロキシ安 息香酸 エチルエステルを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物4. 38mgを得た。

25 MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH) 実施例 1 8 3 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - 実施例172. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例171において、3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに、4-ヒドロキシ 5 安息香酸 エチルエステルを用いて実施例171と同様に処理し、標記化合物1. 55mgを得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例173. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリルオキシ)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オントリ

10 フルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロー1-メチルー6-オキソー6,7 -ジヒドロー1H-プリンー8-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 <math>t-ブチルエステル7mgを1-メチルー2-ピロリドン0.2m1に溶解し、2-メチルフェノール5mg、炭酸カリウム8mgを加え、<math>90 \mathbb{C} にて5時間攪拌した。

15 反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。) にて精製し、標記化合物4.40mgを得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH⁺-CF₃COOH)

20実施例174.7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(4-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例173において、2-メチルフェノールの代わりに、4-メチルフェノールを用いて実施例173と同様に処理し、標記化合物3.95mgを得た。

25 MS m/e (ESI) 393 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例175. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシフェノキシ)-1

ソプロピルメチルアミン30μ1を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.60m1に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用りた。)にて精製し、標記化合物1.66mgを得た。

MS m/e (ESI) 358 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例167. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]</u>ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチルー6ーオキソー6,7
ージヒドロ-1Hープリン-8ーイル]ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル5mgを1ーメチルー2ーピロリドン0.2m1に溶解し、3ーシアノフェノール5mg、水素化ナトリウム8mgを加え、90℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.02mgを得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH+-CF₃COOH)

実施例168.4-[7-(2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-20(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩

実施例167において、3-シアノフェノールの代わりに、4-シアノフェノールを用いて実施例167と同様に処理し、標記化合物2.76 mg を得た。 MS m/e (ESI) 404 (MH⁺-CF₃COOH)

25 <u>実施例169. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-</u> <u>イル)-2-(3-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリ</u> 実施例 147において、1-メチル-1 H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、4-メチルチアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.01 mg を得た。

MS m/e (ESI) 416 (MH+-CF₃COOH)

5 実施例160. 2-(ベンツオキサゾール-2-イルスルファニル)-7-(2 -ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、ベンツオキサゾール-2-チオールを用いて実施例147と同様に処理

10 し、標記化合物 0.84 m g を得た。

MS m/e (ESI) 436 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例161. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1- イル)-2-([1,3,4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-1,7ージヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、[1,3,4]チアジアゾール-2-チオールを用いて実施例147と同様に処理し、標記化合物1.95mgを得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例162.
 2ーアリルスルファニルー7ー(2ーブチニル)ー1ーメチル

 20
 一8ー(ピペラジンー1ーイル)ー1,7ージヒドロプリンー6ーオントリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、アリルメルカプタンを用いて実施例147と同様に処理し、標記化合物2.85mgを得た。

25 MS m/e (ESI) 359 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例163. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(3-メチルスルフ

実施例152. 2-(5-アミノ-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル スルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代 5 わりに、5-アミノー[1,3,4]チアジアゾール-2-チオールを用いて実 施例147と同様に処理し、標記化合物3.62mgを得た。

MS m/e (ESI) 418 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例153.</u> 6-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフ

10 アニル] ニコチン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチル-1 H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、6-メルカプトニコチン酸を用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1.01 mg を得た。

MS m/e (ESI) 440 (MH⁺-CF₃COOH)

15 実施例154. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシフェニルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリンー6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、4-メトキシベンゼンチオールを用いて実施例147と同様に処理し、

20 標記化合物 4.14 mgを得た。

MS m/e (ESI) 425 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例155. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

25 実施例147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、4-ニトロベンゼンチオールを用いて実施例147と同様に処理し、標

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、(チオフェン-2-イル) メタンチオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 3.35 mg を得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH+-CF₃COOH)

5 実施例146. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1- イル)-2-[1-(チオフェン-2-イル)エチルスルファニル]-1,7-ジヒドロプリン-<math>6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1-(チオフェン-2-イル)エタンチオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記 10 化合物0.51 m g を得た。

MS m/e (ESI) 429 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例147. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H- イミダゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチルー6-オキソー6,7 ージヒドロ-1Hープリン-8-イル]ピペラジン-1ーカルボン酸 tーブチルエステル5mgを1-メチルー2ーピロリドン0.15mlに溶解し、1ーメチルー1Hーイミダゾールー2ーチオール10mg、炭酸カリウム8mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.75mgを得た。

MS m/e (ESI) 399 (MH+-CF₃COOH)

25 <u>実施例148. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルピリミジン-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒ</u>

実施例138. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メチルプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メチル プロパン-1-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4. 52mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例139. 7-(2-ブチニル)-2-(1,2-ジメチルプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプ

10 リンー6ーオン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、3-メチルプタン-2-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物3.03 m g を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH+-CF₃COOH)

15 実施例140. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン -6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3ーメルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリミジン -2ーチオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物3.60mg を得た。

MS m/e (ESI) 397 (MH⁺-CF₃COOH)

20

実施例 141. 7-(2-ブチニル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル 2- (2-) -2 - (1 +) -1 -) -1 - 2 - (1 +) -1 - (1 +)

25 実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1H-イミダゾール-2-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物5.

トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、シクロペンタンチオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物5.15mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例131. 7-(2-ブチニル)-2-ドデシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ドデカン-10 1-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4.96mgを 得た。

MS m/e (ESI) 487 (MH⁺-CF₃COOH)

<u>実施例132.</u> 2-(2-アミノエチルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-

15 オン トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-アミノエタンチオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物3.98mgを得た。

MS m/e (ESI) 362 (MH⁺-CF₃COOH)

20実施例133.7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チオフェン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チオフェン-2-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物5.11mg **25** を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH⁺-CF₃COOH)

化合物3.15mgを得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH+-CF₃COOH)

実施例124. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリ

5 ン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例123において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、1-メルカプト-2-プロパノールを用いて実施例123と同様に処理し、標記化合物1.70mgを得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH+-CF₃COOH)

10 <u>実施例125</u>. 7-(2-ブチニル)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル スルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,<math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例123において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、3-メルカプト-1, 2-プロパンジオールを用いて実施例123と同様に処理し、

15 標記化合物 2.63 mgを得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH+-CF₃COOH)

<u>実施例126. 3- [7-(2-ブチニル)-1-メチルー6-オキソー8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩</u>

- 20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン $-1-カルボン酸 t-プチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、3-メルカプトプロピオン酸 <math>20\mu$ 1、炭酸カリウム 6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。
- 25 有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0. 40 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル

実施例121 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ <math>[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

[1-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペリジン-3-イル] ーカルバミン酸 tーブチルエステル0.0080gおよび4ーブロモ-2-メチル-2-ブテン0.004mlを用いて実施例120と同様に標記化合物0.0034gを得た。

「H-NMR(CDCl₂)

δ 1.66-1.74 (br.s, 1H) 1.76 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.96-2.20 (br.m, 3H)

10 3.20-3.79 (br.m, 5H) 3.85 (s, 3H) 4.90-5.05 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 8.15 (s, 1H)

<u>実施例120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-</u>オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-

5 フルオレンー9ーイルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメ チルエステル5.01gのt-ブタノール10ml溶液にジイソプロピルエチル アミン1.84gおよびジフェニルホスホリルアジド4.71gを加え、窒素雰 囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル150mlを 加えた。有機層を5%硫酸水溶液100ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液1 00ml、水100mlおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より、 標記化合物1.88gを得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

25

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br. s, 1H) 3.09-3.30 (br. s, 2H) 3.58 (br. s, 2H) 3.82-3.98 (br. s, 1H) 4.24 (t, J=7.2Hz, 1H) 4.27-4.48 (br. s, 2H) 4.52-4.59 (br. s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.0Hz, 2H)

20 b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-tーブトキシカルボニルアミノピペリジンー1ーカルボン酸 9Hーフルオレンー9ーイルメチルエステル1.88gのエタノール250ml溶液にジエチルアミン25mlを加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン150mlおよびクエン酸10%水溶液100mlに溶解した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標

に分散させ、縣濁物を濾取した。 t-ブチルメチルエーテル $200 \, \mathrm{m}\, 1$ で $2 \, \mathrm{m}\, 1$ で $2 \, \mathrm{m}\, 1$ で $3 \, \mathrm{m}\,$

¹H-NMR (CDC1₃)

- 5 δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br.s, 1H)
 - d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド -1H-イミダゾ[4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カ ルボン酸 t-ブチルエステル
- 2室素雰囲気下、15℃で4-(6-メチルー7-オキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル88.4gのN,Nージメチルホルムアミド5.51溶液に炭酸カリウム43.9gおよび2-ブチニルブロマイド27.8mlを順次加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、水101に注ぎ、酢酸エチル51で抽出した。有機層を水51で2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液51で順次洗浄し、水層を酢酸エチル31で2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2から3:7)溶出分画より、標記化合物54.3gを得た。
- 20 ¹H-NMR (CDC1₃)
 - δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)
- e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,
 25 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン
 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソー6, 7-ジヒドロー

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メ チルー6-オキソー6, 7-ジヒドロー1H-プリンー8-イル] ピペラジンー 1-カルボン酸 t-ブチルエステル210mgにメタノール3.5ml、4N 塩酸-酢酸エチル溶液を2.1ml加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒 素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を177mg(96%)得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1. 82 (t, J=2. 3Hz, 3H) 3. 28-3. 32 (m, 4H) 3. 48 (s, 3H) 3. 54-3. 58 (m, 4H) 5. 04 (q, 2. 3Hz, 2H) 6. 96 (br. t, J=7. 0Hz, 1H) 6. 99 (br. d, J=8. 0Hz, 1H) 7. 46 (ddd,

10 J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br.d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺-HC1)

実施例119 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オンa) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン
 15 リダジン-4-オン

室温で5-メチルー1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジンー4
ーオン[CAS No 76756-58-6](Shih-Fong Chen
and Raymond P. Panzica Journal of O
rganic Chemistry 46、p2467、1981;シー・
20 フォング・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニ
ック・ケミストリ 46、2467頁、1981)78.8gをジクロロメ
タン2.51に縣濁させ、トリエチルアミン78.8を加えた。トリチルクロラ
イド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.51を加え、水31およ
び塩化ナトリウムの飽和水溶液31で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
25 し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘ
キサンー酢酸エチル (20:80から0:100)溶出分画より、標記化合物1

4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

e) $5-\langle v \rangle = (2-\sqrt{2}) + (2-\sqrt{2$

5 リフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1 H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.0073 gを実施例115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物0.0043 gを得た。

10 ¹H-NMR (CD₃OD)

 δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H) MS m/e (ESI) 393.28 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例117.
 3-(2-ブチニル) -2-(ピペラジン-1-イル) -3,

 15
 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸

 塩

窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチルー1-(2-ブチニル)-7
ーオキソー6,7-ジヒドロー1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジンー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル0.123gのジクロロメタン8m1溶液を-78℃に冷却し、三塩化ほう素1.9m1(1.0モルジクロロメタン溶液)を加えた。-78℃で5時間攪拌した後、ジクロロメタンーメタノールの1:1混合溶媒10mlを加え、-78℃で更に2時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール10mlを加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン3mlに溶解し、2時間過熱還流した。この溶液0.3mlを減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリルー水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製

481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481頁、1984) 3.04gのジクロロメタン50m 1溶液にトリエチルアミン2.08g、N, Nージメチルスルファモイルクロライド2.80および4ージメチルアミノピリジン0.22gを加え、4時間加熱還流した。酢酸エチル250m1を加え、1N塩酸水溶液50m1、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液50m1と塩化ナトリウムの飽和水溶液50m1で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル(2:3)溶出分画より、

10 標記化合物 2.86 g を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ 15 イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメ<u>チルアミド</u>

窒素雰囲気下、-78℃で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソー4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.34gのテトラヒドロフラン150ml溶液にn-ブチルリチウム5.3ml(2.0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間-78℃で攪拌した後、ヘキサクロロエタン3.26gのテトラヒドロフラン20ml溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液25mlを加え、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を水25mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、

25 標記化合物 2. 31 g を得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

 δ 1. 42 (t, J=7. 1Hz, 3H) 1. 48 (s, 9H) 1. 81 (t, J=2. 3Hz, 3H) 3. 17-3. 21 (m, 4H) 3. 41 (t, J=4. 8Hz, 1H) 3. 56-3. 60 (m, 4H) 4. 36 (q, J=7. 1Hz, 2H) 4. 75 (d, J=4. 8Hz, 2H) 4. 81 (q, J=2. 3Hz, 2H)

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミルー
5 <u>1H-イミダゾール-2-イル</u>] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス
テル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4ーヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.061gのジクロロメタン2ml溶液に二酸化マンガン0.120gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサンー酢酸エチル(7:3)溶出分画より、標記化合物0.055gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1. 42 (t, J=7. 1Hz, 3H) 1. 48 (s, 9H) 1. 82 (t, J=2. 3Hz, 3H) 3. 23-3. 26 (m, 4H) 3. 55-3. 59 (m, 4H) 4. 45 (q, J=7. 1Hz, 2H) 4. 89 (q, J=2. 3Hz, 2H) 10. 36 (s, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ -1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル ボン酸 t-ブチルエステル

 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4ーホルミルー1H ーイミダゾールー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル 0.055gのエタノール2.5ml溶液にメチルヒドラジン0.05mlを加 え、80℃で15時間、更に130℃で14時間加熱した。反応液を減圧濃縮し た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン一酢酸 エチル(1:1)溶出分画より、標記化合物0.035gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

4H)

3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

- d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-メチルスル
 5 ファニルカルボンイミドイルー1H-イミダゾールー2ーイル]ピペラジン-1 ーカルボン酸 tーブチルエステル
- 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tーブチルエステル0.58gのジクロロメタン20m1溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム0.235を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン50m1を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液20m1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物0.55gを得た。

 「H-NMR(CDC1。)
- δ 1. 41 (t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 47 (s, 9H) 1. 81 (t, J=2. 3Hz, 3H) 2. 39 (s, 3H)

 15 3. 12-3. 16 (m, 4H) 3. 56-3. 59 (m, 4H) 4. 42 (q, J=7. 2Hz, 2H) 4. 80 (q, J=2. 3Hz, 2H)
 - e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4-メチルスル ファニルカルボニルー1 Hーイミダゾールー2-イル] ピペラジンー1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニルー4ーメチルスルファニルカルボンイミドイルー1Hーイミダゾールー2ーイル]ピペラジンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル0.55gのエタノール30ml溶液に2N塩酸水溶液5mlを加え、5時間60℃で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル25mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル25mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチルでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

MS m/e (ESI) 369 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例113. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, <math>7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

ョウ化メチルの代わりにプロパルギルブロマイドを用いて実施例109と同様 5 に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH+-CF₃COOH)

ョウ化メチルの代わりにブロモアセトニトリルを用いて実施例109と同様に 10 処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 350 (MH⁺-CF₃COOH)

 実施例115.
 3-(2-ブチニル) -5-メチル-2-(ピペラジン-1

 イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

 15 a) 2-ブロモー3-(2-ブチニル)-5-シアノー3H-イミダゾール-4

 -カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモー1H-イミダゾールー4,5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1]16.80gのエタノール170ml溶液に硫酸4.56mlを加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル500mlおよび水200mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム14.1gおよび2-ブチニルブロマイド8.6mlを加え、室温で18時間攪拌した。酢酸エチル500mlを加え、水300mlで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液300mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減25圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン

-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より、標記化合物 4.09gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br. s, 2H)

実施例109. 7ーベンジルー1ーメチルー8ー(ピペラジンー1ーイル)ー

- 5 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
 - a) 7-ベンジルー1, 7-ジヒドロプリンー6-オン

イノシン18.23gをジメチルスルホキシド90m1に溶解し、ベンジルブロマイド16m1を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル31に注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを10%塩酸(135m1)に溶解し、70 $^{\circ}$ 0 に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5 $^{\circ}$ 1 トリウム水溶液にて $^{\circ}$ 1 にかけった。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物12.748gを得た。

- b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 7ーベンジルー1, 7ージヒドロプリンー6ーオン12.748gをN, Nージメチルホルムアミド150m1に溶解し、Nークロロコハク酸イミド7.9gを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1Nー塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7ーベンジルー8ークロロー1, 7ージヒドロプリンー6ーオン6.103gを得た。このものをピペラジンー1ーカルボン酸tーブチルエステル20gと混合し、15
 - 0 のものをセペッシンー1ーカルホン酸 エーノッルエステル 20gと低音し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。 有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル ーメタノール(10:1)溶出分画より、標記化合物1.539gを得た。
- 25 ¹H-NMR (CDC1₂)
 - δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18